sub redacția,

**Eugen MOȚA**

# Compendiu de NEFROLOGIE

Editura Medicalã Universitarã

# COMPENDIU DE

# NEFROLOGIE

# PREFAŢĂ

Nefrologia este specialitatea care a înregistrat progrese spectaculoase în ultimele decenii şi volumul mare de informaţii din acest domeniu ne impune o reactualizare permanentă a cunostinţelor pentru a ne păstra mereu în actualitate.

Pentru a ne îndeplini acest deziderat, colectivul Clinicii de Nefrologie a elaborat lucrarea intitulată Compendiu de Nefrologie, în care sunt sintetizate şi ierarhizate valoric noţiunile fundamentale şi cele actuale, într-o formă unitară, uşor accesibilă.

Lucrarea se adresează în primul rând studenţilor dar şi rezidenţilor, tinerilor specialişti şi medicilor din toate specialităţile care doresc să îşi actualizeze și să îşi imbogățească cunostinţele.

Cartea este elaborată în stil didactic pentru a facilita informarea și pregătirea studenţilor şi a medicilor în acestă specialitate.

Pregătirea asiduă profesională, teoretică și practică, implicarea în instruirea studenţilor, a medicilor rezidenţi în specialitate și acumulările din practica clinică au făcut posibilă elaborarea acestei lucrări de către tânărul colectiv al Clinicii de Nefrologie din Craiova.

Compendiul de Nefrologie apare firesc după cartea de Semiologie Nefrologică elaborată în anul 2005 și contribuie la dezvoltarea gândirii medicale care generează actul medical nefrologic.

Sperăm că am reuşit să sintetizăm şi să actualizăm noţiunile nefrologice, să le ierarhizam valoric pentru a constitui un ghid nefrologic foarte util în practica clinică nefrologică.

16.02.2010

**Prof. Univ. Dr. Eugen Moța**

# CUPRINS


ABREVIERI ..... 11
CAPITOLUL 1 - ANATOMIA ŞI FIZIOLOGIA RINICHILOR ..... 13
**Anatomia rinichiului ..... 13**
Localizare ..... 13
Aspect exterior ..... 13
Parenchimul renal ..... 13
Sistematizarea rinichiului ..... 14
Sistemul colector ..... 14
Membrana bazală glomerulară (MBG) ..... 15
Aparatul juxtaglomerular (AJG) ..... 16
Vascularizaţia rinichiului ..... 18
**Fiziologia rinichiului ..... 19**
Funcţia glomerulară ..... 20
Funcţia tubulară ..... 21
Funcţia endocrino-metabolică ..... 24
CAPITOLUL 2 - EXAMENUL CLINIC AL APARATULUI NEFROURINAR ..... 27
**Anamneza nefrologică ..... 27**
Circumstanţele prezentării la consult nefrologic ..... 27
Debutul bolii renale ..... 28
Sexul pacientului ..... 28
Vârsta pacientului ..... 28
Antecedente heredocolaterale ..... 28
Antecedente personale patologice ..... 29
Condiţii de muncă şi viaţă ..... 30
**Examenul clinic al pacientului cu afecţiune nefrourinară ..... 31**
Examenul fizic general ..... 31
Aparatul respirator ..... 33
Aparatul cardiovascular ..... 33
Aparatul digestiv ..... 34
Sistemul nervos central şi periferic ..... 35
Examenul fizic al aparatului reno-urina ..... 35
A. Examenul fizic al rinichilor ..... 35
B. Examenul fizic al ureterului ..... 40
C. Vezica urinară ..... 41
D. Organele genitale externe masculine ..... 41
E. Organele genitale externe feminine ..... 43
CAPITOLUL 3 - EXPLORAREA PARACLINICĂ NEFRO-URINARĂ ..... 45
**Examene biologice ..... 45**
Examenul de urină ..... 45
A. Examenul sumar de urină ..... 45
B. Examenul microscopic cantitativ al urinii ..... 52
Ionograma urinară ..... 52
Substanţele azotate neproteice urinare (ureea, creatinina, acidul uric) ..... 54
Explorarea bacteriologică a urinii ..... 54
Examene biochimice serice ..... 54
Ureea serică ..... 54
Creatinina serică ..... 55
Ionograma serică ..... 56
Teste imunologice în bolile renale ..... 56
**Explorarea funcţională renală ..... 56**
Explorarea ratei de filtrare glomerulară (RFG) ..... 56

Măsurarea fluxului plasmatic renal ..... 57
Fluxul sanguin renal ..... 57
Fracţia filtrată ..... 57
Explorarea reabsorbţiei tubulare ..... 57
Explorarea excreţiei tubulare ..... 58
Explorarea mecanismului de diluţie şi de concentrare a urinii ..... 58
Clearance-ul osmolar al apei ..... 58
Explorarea mecanismului de acidifiere a urinii ..... 58
Clearance-ul ureei ..... 58
Sistemul renină-angiotensină-aldosteron ..... 58
**Explorarea imagistică a pacientului renal ..... 59**
Ecografia renală ..... 59
Ecografia Doppler a vaselor renale ..... 59
Urografia intravenoasă ..... 59
Tomografia computerizată ..... 59
Rezonanţa magnetică nucleară ..... 60
Explorarea radioizotopică ..... 60
Uretero - pielografia ascendentă ..... 60
Arteriografia renală ..... 60
Flebografia renală selectivă ..... 61
**Biopsia renală ..... 61**
CAPITOLUL 4 - NEFROPATII GLOMERULARE ..... 63
Definiţie ..... 63
Clasificarea nefropatiilor glomerulare (NG). ..... 63
**Glomerulonefrite acute ..... 65**
Glomerulonefrita acută poststreptococică ..... 66
Glomerulonefritele acute difuze nestreptococice ..... 73
Glomerulonefrita acută focală şi segmentară ..... 75
**Glomerulonefrite rapid progresive ..... 76**
Glomerulonefrite rapid progresive secundare ..... 81
**Nefropatii glomerulare cronice ..... 82**
Nefropatii glomerulare cronice primitive ..... 83
A. Nefropatii glomerulare neproliferative (glomerulopatii) ..... 84
Glomerulopatia cu leziuni minime (GLM) ..... 84
Nefropatia (glomerulopatia) membranoasă ..... 89
Glomeruloscleroza focală şi segmentară (GSFS) ..... 93
B. Nefropatii glomerulare proliferative ..... 97
Glomerulonefritele proliferative mezangiale ..... 97
Nefropatia cu Ig A ..... 98
Glomerulonefritele membranoproloferative (GNMP) ..... 101
Nefropatii glomerulare cronice secundare ..... 104
Glomerulonefrita din endocardita bacteriană (EB) ..... 104
Nefrita de şunt ..... 106
Glomerulonefrite postinfectioase ..... 106
Glomerulonefrita din poliartrita reumatoidă (PR) ..... 107
Glomerulonefrita din spondilita ankilozantă (SA) ..... 108
Glomerulonefritele asociate hepatitelor virale ..... 108
Nefropatia asociată HIV (HIVAN) ..... 109
Nefropatia lupică ..... 109
Glomerulonefritele asociate cu drogurile ..... 119
Nefropatia asociată cu medicamente ..... 120
Glomerulonefrite secundare disproteinemiilor şi paraproteinemiilor ..... 120
Leziunile glomerulare din gamapatia monoclonală benignă ..... 120
Hiperglobulinemia esenţială ..... 120

Nefropatia prin depuneri de lanţuri de imunoglobuline ..... 121
Boala depunerii de lanţuri uşoare ..... 121
Nefropatia din macroglobulinemia Waldenstrom ..... 123
CAPITOLUL 5 - NEFROPATIA DIABETICĂ ..... 127
**Incidenţa şi prevalenţa nefropatiei diabetice ..... 129**
**Istoria naturală a ND. Stadializare ..... 130**
**Patogeneza nefropatiei diabetice ..... 134**
Rolul factorilor hemodinamici în patogeneza ND ..... 134
Rolul factorilor metabolici în patogeneza nefropatiei diabetice ..... 135
Alţi factori determinanţi ai ND ..... 137
Rolul factorilor de transducţie în patogeneza ND ..... 139
Rolul factorilor de transcripţie în patogeneza ND ..... 140
**Susceptibilitatea genetică pentru ND ..... 140**
Factori familiali şi genetici implicaţi în apariţia ND ..... 140
**Screening pentru depistarea ND ..... 141**
Care pacienţi trebuie scrinaţi? ..... 142
Avantaje şi dezavantaje ale diverselor metode de colectare a urinii: ..... 142
Metode de dozare a microalbuminuriei ..... 144
**Diagnosticul nefropatiei diabetice ..... 144**
I. Diagnosticul clinic al nefropatiei diabetice ..... 144
II. Explorări paraclinice în nefropatia diabetică ..... 147
**Probleme particulare în nefropatia diabetică ..... 155**
Sarcina la femeia cu DZ şi nefropatie diabetică ..... 155
Supravegherea şi tratamentul gravidei cu ND ..... 158
**Diagnostul diferenţial al nefropatiei diabetice ..... 159**
**Evoluţie, prognostic ..... 160**
**Prevenţia şi tratamentul nefropatiei diabetice ..... 160**
1. Prevenţia primară ..... 160
2. Prevenţia secundară ..... 161
3. Prevenţia terţiară ..... 164
4. Terapia de substituţie a functiilor renale la pacienţii cu diabet zaharat şi ND: ..... 166
Transplantul renal şi transplantul de rinichi şi de pancreas la pacienţii cu diabet zaharat: ..... 169
Tratamentul celorlalte complicaţii şi boli asociate nefropatiei diabetice, presupune: ..... 171
Speranţe terapeutice în nefropatia diabetică ..... 171
Educaţia medicală terapeutică la pacienţii cu complicaţii microvasculare ..... 172
CAPITOLUL 6 - NEFROPATII INTERSTIŢIALE ..... 185
**Nefropatii interstiţiale acute (NIA) ..... 185**
Date epidemiologice ..... 185
Etiologia ..... 185
Patogenia ..... 186
Diagnosticul NIA ..... 186
Forme etiologice de NIA ..... 187
A. NIA post-medicamentoase ..... 187
B. NIA infecţioasă ..... 190
C. NIA imunologice ..... 194
D. NTIA idiopatică ..... 195
Prognosticul NIA ..... 195
Tratamentul NIA ..... 196
**Nefropatii interstiţiale cronice ..... 196**
Definiţie: ..... 196
Clasificarea etiologică a NIC (după Gluhovschi modificat) ..... 197
Diagnosticul NIC ..... 198
Forme etiologice de NIC ..... 198

A. Nefropatia interstiţială cronică indusă de medicamente ..... 198
B. Nefropatia interstiţială cronică indusă de metale grele ..... 202
C. Nefropatia interstiţială cronică indusă de ierburi chinezeşti ..... 202
D. Nefropatii interstiţiale cronice de cauze metabolice ..... 203
Nefropatia urică ..... 203
Nefropatia oxalică ..... 205
Nefropatia hipercalcemică ..... 206
Nefropatia hipopotasemică ..... 208
E. Nefropatia endemică balcanică ..... 210
F. Nefropatia de reflux (NR) ..... 212
CAPITOLUL 7 - INFECŢIILE TRACTULUI URINAR ..... 217
**Definiţie ..... 217**
**Clasificarea ITU ..... 218**
**Epidemiologie ..... 219**
**Etiologia ITU ..... 219**
**Patogenie ..... 221**
**Forme clinice de infecţii urinare ..... 223**
Vaginitele ..... 223
Uretritele ..... 223
Sindromul uretral ..... 224
Prostatitele ..... 224
Cistita ..... 225
Pielonefrita acută ..... 225
Pielonefrita cronică ..... 226
**Diagnosticul ITU ..... 226**
**Praticularităţile ITU ..... 227**
Bacteriuria asimptomatică ..... 227
ITU la copii ..... 228
ITU la vârstnici ..... 228
ITU în sarcină ..... 229
ITU recurente ..... 229
ITU complicate ..... 230
**Profilaxia şi tratamentul ITU ..... 231**
Profilaxia primară ..... 231
Profilaxia secundară ..... 231
**Tratamentul diferitelor forme de ITU ..... 235**
CAPITOLUL 8 - NEFROPATII TUBULARE ..... 243
**Definirea nefropatiilor şi sindroamelor tubulare ..... 243**
**Nefropatii tubulare cronice ..... 243**
Tubulopatii proximale cronice ..... 245
Diabetul renal glicozuric (Glicozuria normoglicemică ereditară) ..... 245
Diabetul renal fosfaturic ..... 246
Rahitismul vitaminoD-rezistent (RVDR) ..... 247
Rahitismul vitaminoD-dependent ..... 250
Rahitismul vitaminoD-eficient (osteopatia hipofosfatemică fără rahitism) ..... 251
Rahitismul hipofosfatemic al adultului ..... 251
Rahitismul oncogen ..... 251
Pseudohipoparatiroidismul (Osteodistrofia ereditară Albright) ..... 251
Sindromul Toni-Debré-Fanconi ..... 252
Hipercalciuriile idiopatice ..... 253
Tulburările transportului tubular al aminoacizilor ..... 254
Cistinuria ..... 255
Acidozele tubulare renale ..... 255

Tubulopatii ale ansei Henle ..... 256
Sindromul Bartter (alcaloza hipokaliemică familială) şi sindromul Gitelman ..... 256
Hipomagnezemiile ereditare ..... 256
Tubulopatii cronice distale ..... 257
Diabetul insipid nefrogen ..... 258
Diabetul insipid nefrogen ereditar ..... 258
Diabetul insipid nefrogen dobândit ..... 258
Pseudohipoaldosteronismul familial (sindromul Cheek-Perry) ..... 259
Pseudohipoaldosteronismul familial (sindrom Liddle) ..... 260
CAPITOLUL 9 - NEFROPATII VASCULARE ..... 261
**Nefroangioscleroza benignă (NSAB) ..... 263**
**Nefroangioscleroza malignă (NSAM) ..... 263**
**Boli tromboembolice ale arterelor renale ..... 264**
Hipertensiunea renovasculară şi nefropatia ischemică ..... 266
**Vasculitele sistemice ..... 267**
Poliarterita nodoasă (PAN) ..... 270
Granulomatoza Wegener (GW) ..... 271
Poliangeita microscopică (PAM) ..... 275
Sindromul Churg –Strauss ..... 277
Purpura Henoch-Schönlein (PSH) ..... 279
Crioglobulinemiile ..... 283
CAPITOLUL 10 - NEFROPATII EREDITARE ..... 285
**Glomerulopatii ereditare ..... 291**
Sindromul nefrotic congenital ..... 291
Sindromul Alport ..... 291
Boala Fabry ..... 293
**Nefropatii interstiţiale ereditare ..... 295**
Nefropatia interstiţială cronică autozomal dominantă cu hiperuricemie precoce ..... 296
**Bolile renale chistice ..... 296**
Boala polichistică renală autozomal dominantă (ADPKD) ..... 297
Boala polichistică renală autozomal recesivă (RDPKD) ..... 298
**Boli metabolice renale ereditare ..... 301**
Hiperoxaluriile primare ..... 302
Hiperuricemia ..... 302
**Afectarea renală în facomatoze ..... 303**
Boala Von Hippel-Lindau ..... 304
Tumora Wilms (Nefroflastomul) ..... 304
CAPITOLUL 11 - INJURIA RENALĂ ACUTĂ (IRA) ..... 306
**Definiţie ..... 311**
**Fiziopatologia necrozei tubulare acute ..... 311**
**Anatomie patologică ..... 314**
**Tablou clinic ..... 314**
**Diagnostic ..... 315**
**Forme clinice particulare de IRA ..... 318**
IRA după administrare de substanţe de contrast iodate ..... 319
Sindromul hepatorenal ..... 319
**Tratament ..... 320**
Tratamentul injuriei renale acute prerenale ..... 322
Tratamentul injuriei renale acute intrinseci ..... 322
Tratamentul de substituţie al funcţiilor renale ..... 323
Tratamentul complicaţiilor ..... 325
**Nutriţia pacientului cu IRA ..... 326**

B.C.U. "M. EMINESCU" IASI

**Monitorizarea pacientului cu IRA** ..... 327
**Prognosticul IRA** ..... 327
CAPITOLUL 12 - BOALA CRONICĂ DE RINICHI ..... 329
**Definiţie** ..... 329
**Epidemiologia BCR** ..... 330
**Etiologia BCR** ..... 332
**Patogenia BCR** ..... 333
**Screeningul pentru depistarea BCR** ..... 333
**Factori de risc pentru progresia BCR** ..... 337
**Diagnosticul BCR** ..... 340
Diagnosticul BCR în stadiile 1 – 4 ..... 341
Diagnosticul BCR în stadiul 5 (uremic, terminal) ..... 343
**Explorarea paraclinică în BCR** ..... 348
**Tratamentul BCR** ..... 349
CAPITOLUL 13 - TERAPII DE SUBSTITUŢIE A FUNCŢIILOR RENALE ..... 359
**Hemodializa** ..... 359
Date generale ..... 359
Elementele sistemului de hemodializă sunt: ..... 360
Fenomenele fizico-chimice ale dializei. ..... 361
Abordul vascular ..... 365
Anticoagularea circuitului extracorporal ..... 366
Indicaţiile hemodializei ..... 369
Evaluarea eficienţei tratamentului prin hemodializă ..... 371
Complicaţiile hemodializei ..... 372
Nutriţia pacientului hemodializat ..... 377
**Alte metode de epurare extrarenală extracorporală** ..... 378
Hemofiltrarea ..... 378
Plasmafereza ..... 381
Hemoperfuzia ..... 382
**Dializa peritoneală** ..... 383
Structura peritoneului ..... 383
Vascularizaţia peritoneului ..... 383
Peritoneul funcţional ..... 384
Calea de acces în dializa peritoneală ..... 387
Indicaţiile dializei peritoneale ..... 388
Contraindicaţiile dializei peritoneale ..... 389
Avantajele dializei peritoneale ..... 389
Dezavantajele dializei peritoneale ..... 390
Soluţii folosite pentru dializa peritoneală ..... 390
Metode de dializă peritoneală ..... 392
Aprecierea eficienţei dializei peritoneale ..... 394
Regimul igieno-dietetic al pacienţilor dializaţi peritoneal ..... 395
Complicaţiile dializei peritoneale ..... 395
**Transplantul renal** ..... 401
Imunobiologia transplantului renal ..... 401
Evaluarea pretransplant a primitorului ..... 403
Evaluarea pretransplant a donatorului ..... 404
Prelevarea şi prezervarea rinichiului ..... 405
Chirurgia transplantului ..... 405
Terapia imunosupresoare ..... 405
Supravegherea posttransplant ..... 410
Complicaţiile posttransplant ..... 411

# ABREVIERI

*Ac – anticorpi*
*Ach – acetilcolină*
*ACTH – hormonul adrenocorticotrop*
*ADH – hormon antidiuretic*
*ADPKD-boala polichistică renală autozomal dominantă*
*ADN – acid dezoxiribonucleic*
*Ag- antigen*
*AJG – aparatul juxtaglomerular*
*AMPc - adenozin monofosfatul ciclic*
*ANCA – anticorpi anticitoplasmă neutrofilică*
*AR- amiloidoza renală*
*ATII – angiotensină II*
*ATR-acidozele tubulare renale*
*BCR – boala cronică de rinichi*
*CIC – complexe imune circulante*
*CMH – complex major de histocompatibilitate*
*CMV – citomegalvirus*
*CsA –ciclosporina A*
*DIND-diabet insipid nefrogen dobândit*
*DINE - diabet insipid nefrogen ereditar*
*DP - dializă peritoneală*
*DRG - diabet renal glicozuric*
*EB - endocardită bacteriană*
*EDRF - factorul relaxant derivat din endoteliu*
*FFS - five factor score*
*GN - glomerulonefrite*
*GNA – glomerulonefrita acută*
*GNMP - glomerulonefrită membrano-proliferativă*
*GNRP – glomerulonefrită rapid progresivă*
*GSFS – glomeruloscleroză focală şi segmentară*
*GW- granulomatoză Wegener*
*HTA – hipertensiune arterială*
*HTAM- hipertensiune arterială malignă*
*HTRV- hipertensiune renovasculară*
*HHN -hipomagnezemie, hipercalciurie şi nefrocalcinoză*
*HHS -hipomagnezemia digestivă primitivă cu hipocalcemie secundară*
*HVS- hipertrofia ventriculară stângă*
*HIVAN- nefropatia asociată HIV*
*IF-imunofluorescenţă*
*IFN – interferon*
*Ig M- imunoglobulina M*
*IL2 – interleukina 2*

*IRA – injurie renală acută*
*Kf – coeficient de filtrare*
*LES - lupus eritematos sistemic*
*ME-microscopie electronică*
*MBG – membrana bazală glomerulară*
*MO- microscopie optică*
*NI- nefropatie ischemică*
*NSAM – nefroangioscleroză malignă*
*NSAB- nefroangioscleroză benignă*
*NTIA – nefropatia tubulointerstiţială acută*
*PAM – poliangeită microscopică*
*PAN- poliarterită nodoasă*
*PDF – produşi de degradare ai fibrinei*
*$P_{EF}$ – presiunea eficace de filtrare*
*PR- poliartrită reumatoidă*
*PTH- parathormon*
*PTT - trombocitopenia microangiopatică*
*RAA – sistemul renină-angiotensină-aldosteron*
*RDPKD- boala polichistică renală autozomal recesivă*
*RFG – rata filtrării glomerulare*
*RVDR- rahitism vitaminoD-rezistent*
*SHU – sindrom hemolitic uremic*
*SA- spondilită ankilozantă*
*TA – tensiunea arterială*
*TEE- ecocardiografie transesofagiană*
*TG- pragul renal al glucozei*
*TmG- capacitatea maximă de reabsorbţie a glucozei*
*$1,25(OH)_2D$- dihidroxi-vitamina D*

# CAPITOLUL 1 - ANATOMIA ŞI FIZIOLOGIA RINICHILOR

*CRISTINA MARIANA VĂDUVA, EUGEN MOȚA*

## Anatomia rinichiului

### *Localizare*

Rinichii sunt organe pereche situate retroperitoneal de o parte şi de alta a coloanei vertebrale lombare. Polul superior al fiecărui rinichi corespunde vertebrei T12 iar polul inferior celei de a treia vertebre lombare – L3 [1].

### *Aspect exterior*

Forma rinichiului este comparată de obicei cu cea a unui bob de fasole. Fiecărui rinichi i se disting: o faţă anterioară, uşor convexă, o faţă posterioară plană, un pol superior, un pol inferior, o margine laterală convexă şi o margine medială concavă unde se găseşte hilul renal.[2] În hilul renal se găsesc artera şi vena renală, limfaticele, plexul nervos şi pelvisul renal. La adult rinichiul cântăreşte între 125-170 g la bărbaţi şi 115-155 g la femei şi măsoară 11-12 cm lungime 5-7 cm lăţime având o grosime de 2-3 cm. Rinichii sunt în conjuraţi de o capsulă fibroasă şi de grăsime perinefretică – în interiorul fasciei perirenale Gerota[1]. Culoarea rinichiului este roşu-brun, iar consistenţa este destul de fermă astfel încât să lase impresiuni pe splină şi pe ficat.

Rinichiul este alcătuit din parenchim şi sistemul colector.

### *Parenchimul renal*

La nivelul parenchimului renal se delimitează două zone: o zonă corticală externă şi o zonă medulară internă.

Zona corticală externă (cortexul renal) se întinde de la capsulă până la bazele piramidelor *Malpighi* [3,8]. Are culoare roşiatică, aspect granulat şi o grosime de 10-14 mm. Cortexul renal cuprinde o zonă subcapsulară – cortex corticis de aproximativ 1 mm, lipsită de corpusculi *Malpighi* şi cortexul subiacent –bandă de ţesut asemănător unui labirint situat în jurul piramidelor *Malpighi* – coloanele renale *Bertin.*

Zona medulară se întinde de la baza piramidelor *Malpighi* până la papile. Fiecare rinichi are 10-18 piramide conice (piramide *Malpighi)* cu aspect striat. Piramidele prezintă o bază orientată spre marginea laterală şi un vârf – papila

renală convergent în sinusul renal. Fiecare piramidă *Malpighi* conţine în jur de 500 piramide *Ferrein* - prelungiri radiare medulare cu vârful spre exterior [2, 8].

### *Sistematizarea rinichiului*

Rinichiul poate fi divizat în lobi respectiv lobuli. Lobul renal reprezintă teritoriul centrat de o piramidă Malpighi, împreună cu toate piramidele Ferrein dependente de ea, limitat lateral printr-o linie ce trece prin mijlocul unei coloane Bertin. Lobulul renal reprezintă teritoriul centrat de o piramidă Ferrein şi aparţine numai corticalei.

### *Sistemul colector*

Cuprinde calicele mici, calicele mari şi bazinetul. Calicele mici se inseră cu o extremitate pe circumferinţa papilelor renale şi se unesc cu cealaltă extremitate între ele pentru a forma calicele mari. Fiecare papilă proemină în interiorul unui calice mic şi prezintă 15-20 perforaţii ce formează aria cribrosa.[3,7] 8-10 calice mici formează 2-3 calice mari. Calicele mari se unesc şi formează pelvisul renal – bazinetul- o pâlnie musculo-membranoasă cu baza orientată către calicele mari şi vârful către ureter. *(Figura 1.1)*

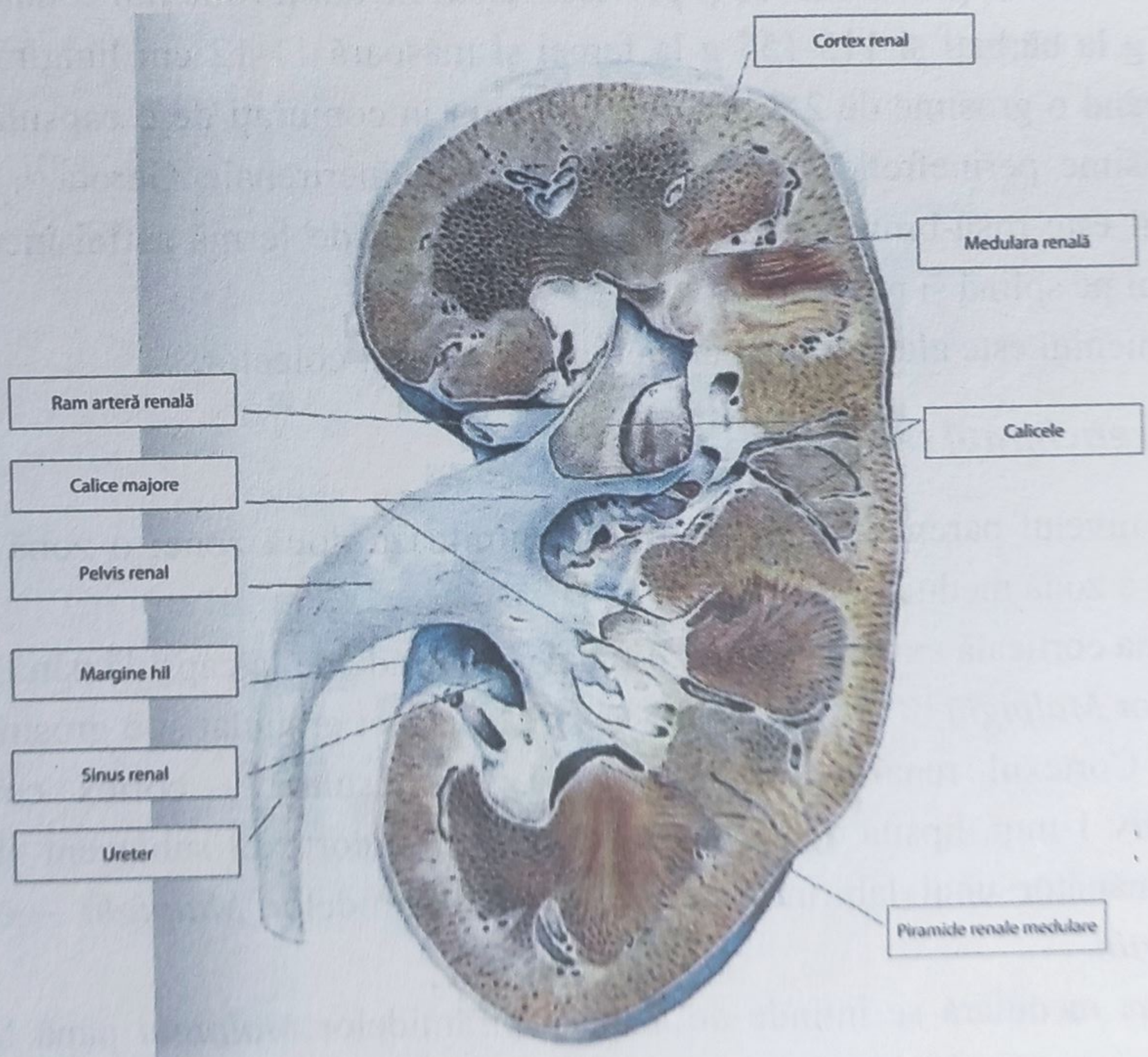


***Figura 1.1.*** *Secţiune longitudinală prin rinichi – adaptată după Gray`s Anatomy*[4]

***Microscopie.*** Nefronul reprezintă unitatea structurală şi funcţională a parenchimului renal. Fiecare rinichi uman conţine aprox 1-1,3 milioane nefroni. Nefronul este alcătuit din:

- corpusculul renal Malpighi
- tubul renal.

Corpusculul renal Malpighi este format la rândul său din - glomerul

- capsula Bowman
- aparatul juxtaglomerular

Tubul renal este alcătuit din – tubul proximal

- ansa Henle
- tubul distal.

Fiecare nefron se continuă cu un tub colector care drenează în canalul colector.

Glomerulul este alcătuit din o reţea de anse capilare.Capilarele sangvine se dispun în jurul axelor mezangiale alcătuite din matricea mezangială şi celulele mezangiale.[1,7,8] Reţeaua capilară glomerulară este situată între două arteriole: arteriola aferentă şi arteriola eferentă realizând o reţea *admirabilă.* Glomerulului i se descriu un pol vascular locul unde pătrunde arteriola aferentă şi iese arteriola eferentă, respectiv un pol urinar care se deschide în tubul proximal [3].

Capsula Bowman înveleşte ghemul capilar glomerular şi este formată din două foiţe, foiţa parietală şi foiţa viscerală ce delimitează camera urinară (camera de filtrare), unde este colectat filtratul glomerular. Foiţa viscerală a capsulei Bowman înveleşte capilarele glomerulare şi este alcătuită dintr-un strat de celule epiteliale numite podocite. Podocitele prezintă prelungiri citoplasmatice de trei ordine 1, 2, 3. Prelungirile de ordinul 1 corespund proceselor majore, cele de ordinul 2 proceselor secundare, iar prelungirile de ordinul 3 corespund *pedicelelor.* Procesele pediculate au la suprafaţa lor un înveliş încărcat negativ, bogat în acid sialic cu rol important în menţinerea structurii şi a funcţiei normale a barierei de filtrare. Stratul celulelor podocitare este situat pe o membrană bazală care se uneşte cu membrana bazală a anselor capilare. Foiţa parietală a capsulei Bowman este alcătuită dintr-un epiteliu pavimentos simplu, se sprijină pe o membrană bazală, la polul vascular se răsfrânge şi se continuă cu foiţa viscerală, iar la polul urinar se continuă cu epiteliul tubului proximal [2].

### *Membrana bazală glomerulară (MBG)*

Este cel mai important element structural al glomerulului.[1] Aceasta reprezintă singura barieră anatomica între sânge şi urină şi este delimitată pe de o

parte de endoteliul fenestrat al capilarelor şi de cealaltă parte de învelişul podocitar toate cele trei structuri (straturi) alcătuind filtrul glomerular. MBG prezintă la rândul ei 3 straturi cu densitate optică diferită: un strat central dens omogen - *lamina densa* şi două straturi cu densitate optică joasă, mai puţin dense – *lamina rara interna* respectiv *lamina rara externa* [3]. Ca şi epiteliul podocitar, MBG are o încărcătură electrică negativă conferită de proteoglicani (heparansulfatul), care în condiţii normale împiedică filtrarea albuminelor. Structura complexă a filtrului glomerular este permeabilă pentru apă şi molecule mici, dar reţine cea mai mare parte a proteinelor, alte molecule mai mari şi elemente figurate ale sângelui.

### *Aparatul juxtaglomerular (AJG)*

Reprezintă o structură specializată situată la polul vascular al corpusculului Malpighi în contact intim cu arteriola aferentă, arteriola eferentă, tubul distal şi mezangiul extraglomerular [2]. Este alcătuit din: glomus, macula densa şi lacis. De asemenea aparatul juxtaglomerular se poate subîmpărţi în două componente: *vasculară* alcătuită din porţiunea terminală a arteriolei aferente, porţiunea iniţială a arteriolei eferente şi regiunea mezangială extraglomerulară şi una *tubulară* alcătuită din macula densa.[5]

Glomusul este alcătuit din celule mioepitelioide cu caracter de celule glandulare şi contractile, localizate în peretele arteriolei aferente înaintea diviziunii ei şi primeşte numeroase terminaţii nervoase simpatice.

Macula densa este situată la nivelul tubului contort distal în zona de contact a acestuia cu polul vascular, cu o dispoziţie celulară caracteristică "în palisadă" având rolul de a transmite celulelor mioepitelioide informaţii despre volumul, presiunea şi compoziţia ionică a lichidului tubular.[1]

Lacisul este reprezentat de mezangiu extraglomerular care se continuă cu mezangiu intraglomerular. Celulele mezangiale sunt dispuse în mai multe straturi şi au proprietăţi contractile. Contracţia celulelor mezangiale (pe care se sprijină direct capilarele glomerulare) modifică dispoziţia spaţială a capilarelor şi presiunea hidrostatică a capilarelor. Ele modulează şi transmit semnale emise de celulele maculei densa către celulele glomusului. *(Figura 1.2)*

Aparatul juxtaglomerular intervine în reglarea circulaţiei sangvine la nivel glomerular şi a echilibrului hidroelectrolitic prin baroreceptorii de la nivelul glomusului ce detectează scăderea presiunii arteriolare şi prin chemoreceptorii de la nivelul maculei densa ce detectează variaţiile volumului şi/sau compoziţiei urinii. Tubul renal începe la polul urinar al glomerulului şi este alcătuit dintr-un segment proximal, unul intermediar şi altul distal. [1]

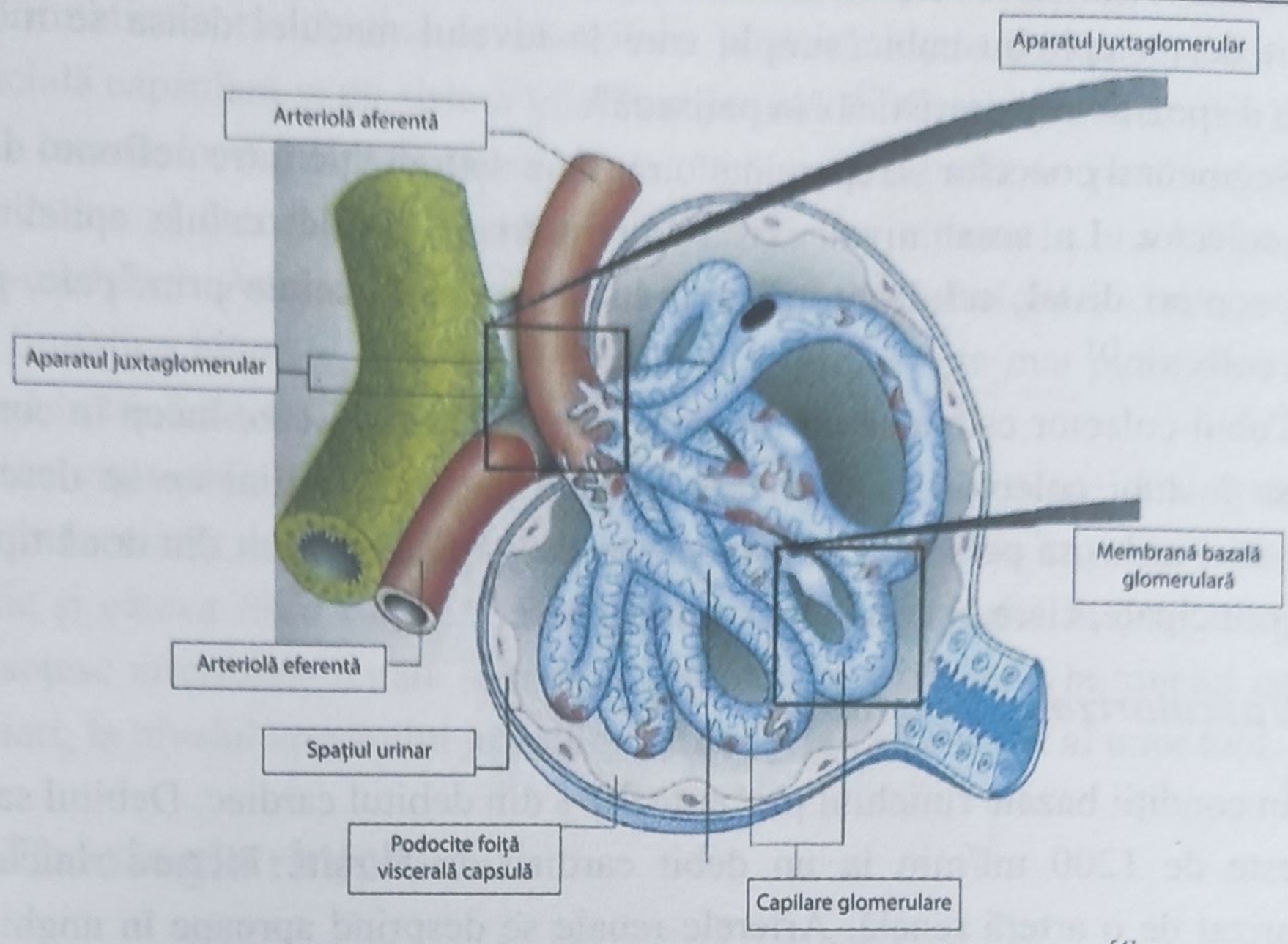


***Figura 1.2.*** *Corpuscul renal - adaptare după Gray 's Anatomy* [4]

Tubul proximal are o lungime de 14-15mm şi prezintă o porţiune iniţială tortuoasă – *pars contorta* sau *pars convoluta* şi o porţiune descendentă, rectilinie – *pars recta.*[3] Tubul contort proximal format dintr-un singur strat de celule epiteliale cilindrice aşezate pe o membrană bazală are drept funcţie esenţială reabsorbţia apei şi a unor electroliţi, în timp ce în tubul drept proximal format din epiteliu asemănător cu cel al părţii contorte are loc secreţia de acizi organici şi baze. În continuarea porţiunii drepte a tubului proximal se descrie ansa Henle cu un ram descendent subţire care coboară în medulară, se încurbează şi revine în cortex printr-un ram ascendent larg.[2] Ramura descendentă subţire este acoperită de un epiteliu turtit, cu celule neregulate în timp ce ramura ascendentă groasă este formată din epiteliu cu celule cubice. Pentru segmentul subţire al ansei Henle au fost descrise 4 tipuri de celule (epiteliul de tip I, II, III, IV) cu permeabilitate diferită pentru apă. În funcţie de lungimea ansei Henle nefronii sunt împărţiţi în: nefroni lungi (20% dintre nefroni) – cu ansa Henle lungă, implicaţi în concentrarea urinii şi nefroni scurţi (80% dintre nefroni) cu ansa Henle scurtă ce participă la reglarea sodiului. [3]

Tubul distal reprezintă segmentul nefronal dintre ansa Henle şi tubul colector şi este format la rândul lui dintr-o porţiune dreaptă ascendentă – *pars recta* şi o porţiune distală contortă - *pars convoluta* care prezintă la început zona specializată denumită *macula densa* descrisă mai sus. Lumenul tubului distal este

mărginit de un epiteliu cubic simplu care la nivelul maculei densa se modifică având o dispoziţie caracteristică "în palisadă".

Segmentul conector – reprezintă o regiune de tranziţie între nefronul distal şi ductul colector. La acest nivel există trei tipuri de celule: celule epiteliale ale tubului contort distal, celule proprii tubului conector şi celule principale, proprii tubului colector.[1]

Tubul colector este alcătuit dintr-un sistem de tubuli care încep în corticală, se unesc în tubi colectori şi formează ductele papilare Bellini ce se deschid la nivelul ariei cribrosa pe suprafaţa papilei renale.[1,8] Este alcătuit din două tipuri de celule: principale, clare şi intercalare, întunecoase.

### *Vascularizaţia rinichiului*

În condiţii bazale rinichiul primeşte 20% din debitul cardiac. Debitul sangvin renal este de 1200 ml/min la un debit cardiac de 5l/min. Fiecare rinichi este vascularizat de o arteră renală. Arterele renale se desprind aproape în unghi drept din aorta abdominală imediat dedesubtul arterei mezenterice superioare. Cu puţin înaintea hilului, fiecare arteră renală se împarte într-o ramură anterioară şi una posterioară, care mai departe vor da 5 segmente (artere *segmentare*): apicală, superioară, medie, inferioară şi posterioară. Ramurile iniţiale ale arterelor segmentare dau ramuri *lobare* câte una pentru fiecare piramidă renală. La nivelul bazei piramidelor Malpighi, artera interlobară se curbează şi dă naştere arterelor *arcuate*. Din acestea emerg arterele *interlobulare* (artere radiale corticale) dispuse între piramidele Ferrein. Din artera radială corticală iau naştere arteriolele aferente ale corpusculilor Malpighi. Arteriolele eferente se capilarizează peritubular şi drenează ulterior într-o venă corticală.[3,8] Arteriolele eferente al glomerulilor juxtamedulari se ramifică şi dau naştere la *vasa recta* descendente şi ascendente. Vasa recta sunt permeabile pentru apă şi sodiu şi participă la menţinerea gradientului cortico-medular.

Circulaţia venoasă este superpozabilă celei arteriale pornind de la nivelul capilarelor peritubulare.[1] Venele corticalei se formează la nivelul plexului peritubular drenează în venele interlobulare ce însoţesc arterele cu acelaşi nume. Venele medularei se formează la nivelul plexului capilar al medularei interne, converg în vasele drepte ascendente, care se adună în fascicule de-a lungul vaselor descendente corespunzătoare. În regiunea subcorticală, vasele drepte ascendente drenează în venele arcuate ce însoţesc arterele cu acelaşi nume şi drenează în venele interlobare. Acestea ajung în sinus, formează un trunchi cu trei ramuri anterioară, posterioară şi intermediară care se unesc pentru a forma vena renală.[2]

Limfaticele rinichiului se constituie în două reţele limfatice diferite una superficială capsulară şi un sistem hilar mai profund.[5] Originea sistemului limfatic cortical constă în capilare limfatice interlobulare ce se află în jurul arterelor cu acelaşi nume şi drenează în vasele limfatice arcuate situate la nivelul joncţiunii cortico-medulare. Acestea drenează în vasele limfatice interlobare care merg către vasele limfatice hilare.[2] Sistemul limfatic subcapsular este mai puţin dezvoltat şi drenează în limfaticele subcapsulare.[1]

Inervaţia rinichiului este de natură vegetativă şi provine din: ganglionii celiac, mezenteric superior, hipogastric superficial, splahnic superior, din lanţul simpatic şi câteva fibre vagale.[1] Fibrele nervoase sunt situate în ţesut conjunctiv lax, însoţesc arteriolele renale şi ramificaţiile lor, se distribuie la nivelul pereţilor arteriolari, la nivelul aparatului juxtaglomerular şi la polul bazal al unor tubi.

## Fiziologia rinichiului

Rinichiul îndeplineşte o serie de funcţii importante în organism:

1. Funcţia excretorie – de eliminare prin urină a produşilor de catabolism cum sunt ureea, acidul uric, creatinina, produşii finali ai catabolismului hemoglobinei, metaboliţii diferiţilor hormoni precum şi eliminarea substanţelor chimice sau a metaboliţilor de tipul medicamentelor, pesticidelor aditivilor alimentari etc.

2. Funcţia homeostatică - de menţinere constantă a volumelor, osmolarităţii şi compoziţiei organismului, a echilibrului hidro-electrolitic, acido-bazic şi al diferitelor substanţe organice.

3. Funcţia metabolică – de catabolizare a unor hormoni polipeptidici (insulină, glucagon, PTH, gastrină, vasopresină etc) şi cea de gluconeogeneză.

4. Funcţia endocrino-metabolică – concretizată prin:

- Secreţia de renină de către celulele mioepiteliale din arteriola aferentă, enzimă proteolitică care acţionează asupra angiotensinogenului (sintetizat de ficat) dând naştere angiotensinei I (formă inactivă) care este transformată în angiotensină II (ATII forma activă) graţie enzimei de conversie existente în plasmă. La rândul său ATII stimulează secreţia de aldosteron formând sistemul renină-angiotensină-aldosteron cu rol important în homeostazia tensională.
- Secreţia de eritropoietină – hormon peptidic elaborat în interstiţiu de celulele endoteliale care stimulează eritropoieza

în măduva hematogenă menţinând astfel homeostazia hematopoietică.

- Hidroxilarea vitaminei D luând naştere 1,25-dihidroxivitaminaD3, formă activă a vitaminei D cu rol important în homeostazia fosfo-calcică.[6]

### *Funcţia glomerulară*

Principala funcţie a glomerulului este formarea filtratului glomerular, prima etapă a excreţiei renale. Etapă iniţială a procesului de formare a urinii, filtrarea plasmei la nivelul capilarului glomerular are ca rezultat un fluid total lipsit de proteine – ultrafiltratul (urina primitivă) în cantitate de 120-250 l/zi.[6] Traversarea fluidului plasmatic din capilarele glomerulare către spaţiul urinar se realizează la nivelul "membranei de filtrare" alcătuită din endoteliul capilar, membrana bazală glomerulară şi stratul celulelor epiteliale.[3,6,9] Această barieră structurală şi electrochimică nu lasă să treacă proteinele sau substanţele cu greutate moleculară egală sau mai mare de 70000 daltoni.[3]

Factorii ce reglează filtrarea glomerulară sunt:

- Echilibrul presiunilor hidrostatice şi oncotice în capilarul glomerular
- Presiunea hidrostatică intratubulară
- Debitul sanguin care traversează glomerulul
- Permeabilitatea suprafeţei glomerulare
- Tonusul arteriolelor aferente şi eferente

Presiunea eficace de filtrare ($P_{EF}$) reprezintă forţa netă ce transportă apa şi solviţii prin membrana glomerulară. Expresia matematică a $P_{EF}$ este:

$P_{EF} = (P_H - P_{HB}) - P_O$ unde $P_H$ – presiunea hidrostatică din capilarul glomerular (45mmHg)

$P_{HB}$ – presiunea hidrostatică din capsula Bowman (10mmHg)

$P_O$ – presiunea coloid - osmotică din capilare (25 mmHg). Valoarea normală a $P_{EF}$ este de 10 mmHg.[6]

Coeficientul de filtrare (Kf) al membranei glomerulare depinde de suprafaţa membranei capilare şi de permeabilitatea acesteia. Cu ajutorul său, rata filtrării glomerulare (RFG) se exprimă astfel: $RFG = Kf \times P_{EF}$. Valoarea sa normală este de 12,5 ml/min/mmHg. Valoarea normală a ratei filtrării glomerulare este de 125 ml/min/1,73 m² suprafaţă corporală.[1]

Determinanţii filtrării glomerulare sunt:

- presiunea hidrostatică glomerulară – factor major

- fluxul plasmatic renal – cu rol secundar influenţat de mecanismele de autoreglare ale presiunii arteriale, autoreglarea simpatică şi rezistenţa arteriolară.

Autoreglarea presiunii arteriale se realizează într-o marjă largă de valori presionale (90-190 mmHg).Autoreglarea devine nulă sub valoarea de 80 mmHg a presiunii arteriale, persistă după denervarea rinichiului şi după transplant renal, şi este mediată de schimbări în rezistenţa arteriolelor eferente.

*Stimularea simpatică*. În cadrul hipotensiunii sistemice marcate sistemul vegetativ simpatic stimulat produce vasoconstricţia arteriolelor aferente şi eferente cu creşterea rezistenţei vasculare renale şi scăderea RFG. Hipertensiunea sistemică are ca răspuns vegetativ scăderea tonusului simpatic cu diminuarea rezistenţei vasculare renale şi creşterea RFG.[1]

Reglarea procesului de ultrafiltrare glomerulară se realizează prin intervenţia substanţelor vasoactive dilatatoare şi constrictoare. Dintre substanţele vasodilatatoare amintim: acetilcolina, bradikinina, prostaglandinele $E_1$, $E_2$, $I_2$, histamina, factorul relaxant derivat din endoteliu (EDRF) şi adenozin monofosfatul ciclic (AMPc).

Substanţele vasoconstrictoare mai importante sunt: norepinefrina, angiotensina II, endotelinele, leucotrienele, factorul activator plachetar, factorul de creştere epidermală, lipoxinele A şi B.

### *Funcţia tubulară*

După elaborarea urinii primitive, aceasta suferă la nivelul tubilor procese de reabsorbţie şi/sau de secreţie rezultând urina finală.

Tubul contort proximal are ca funcţie esenţială reabsorbţia apei şi a unor solviţi. Are loc o reducere importantă a ultrafiltratului (în proporţie de aproximativ 70%). Această absorbţie este izotonică legată de permeabilitatea importantă şi omogenă a acestui tub pentru apă, NaCl, uree etc. Glucoza este reabsorbită activ şi în întregime în întregul tub proximal, cu condiţia ca nivelul sangvin să nu depăşească 10 mmol/l. Bicarbonaţii sunt în întregime reabsorbiţi dacă nivelul plasmatic este < 27 mmol/l. În pars convoluta a tubului proximal sunt reabsorbiţi $Na^+$, $K^+$, $Cl^-$, $HCO3^-$, $Ca^{2+}$, $HPO_4^{2+}$, aminoacizi, glucoză şi apă. În pars recta a tubului proximal are loc în principal secreţia de acizi organici şi baze. Această porţiune este susceptibilă la injuria nefrotoxicelor (metale grele şi droguri). [2] Ansa Henle este implicată în mecanismele de concentrare şi diluţie a urinii.

Funcţia de concentraţie a urinii este consecinţa activităţii enzimatice importante de la nivelul porţiunii largi a ansei Henle şi porţiunii iniţiale a tubului

contort distal.[2] Rinichiul are capacitatea de a ajusta compoziţia urinii eliminate în funcţie de necesităţile zilnice ale organismului, menţinând constantă osmolaritatea fluidelor sale. Principalul reglator al compoziţiei urinare este ADH-ul. Mecanismul esenţial de concentrare al urinii îl reprezintă *multiplicarea în contracurent.*[1,10] În acest mecanism sunt implicate:

- Ansa Henle descendentă
- Segmentele ansei Henle ascendente
- Interstiţiul medularei
- Tubul contort distal
- Tubul colector
- Vasa recta
- Elemente vasculare ale nefronilor juxtamedulari [1]

Ramura descendentă şi ascendentă a ansei Henle sunt asimilate cu un tub în formă de U (cu fluidul care circulă în direcţii opuse) ramurile fiind separate prin ţesut interstiţial medular. Fluidul izoosmotic intră în ramura descendentă subţire şi este concentrat pe măsură ce străbate ansa Henle. Dincolo de ansa Henle este diluat, devenind hipoton faţă de plasmă. Tubul în U are următoarele proprietăţi care îi permit menţinerea contracurentului multiplicator:

- ramura subţire descendentă este permeabilă pentru apă şi impermeabilă pentru sodiu şi uree; urinile tubulare devin tot mai hipertonice dinspre cortex spre medulara profundă;
- ramura ascendentă subţire este impermeabilă pentru apă şi uree, dar reabsoarbe NaCl după legile osmozei, ceea ce face ca urina să piardă din hipertonicitate;
- ramura ascendentă largă şi tubul contort distal în porţiunea iniţială sunt impermeabile pentru apă şi uree şi permeabile pentru sodiu. La acest nivel $Na^+$, $K^+$, $Cl^-$, sunt reabsorbită activ, urinile devenind hipotonice;
- segmentul terminal al tubului distal şi canalul colector cortical reabsorb apa şi urina devine izotonică. În prezenţa ADH, devin tot mai permeabile pentru apă, dar nu şi pentru uree;
- canalul colector medular în prezenţa ADH este permeabil în particular pentru uree, apă dar şi pentru Na. Urina finală devine hipertonică;
- vasa recta permit schimburi osmotice cu ţesutul interstiţial medular şi prin intermediul acestuia cu diferitele segmente ale

ansei Henle. Ele cedează apa ţesutului interstiţial hipertonic şi primesc solviţi din interstiţiu. Urmarea acestor mişcări ale apei şi solviţilor este dezvoltarea unui dublu gradient:

- longitudinal, între corticală şi medulară, de aproximativ 500 mOsm
- transversal între interstiţiu, fluidul tubular din anumite segmente tubulare şi segmentul larg ascendent al ansei Henle. Acest gradient este în jur de 200 mOsm.

Însumarea schimburilor osmotice transversale are drept rezultat dezvoltarea unui gradient longitudinal cortico-medular, ceea ce justifică termenul de multiplicare contracurent.[2,11]

Diluţia urinii este realizată de aceleaşi structuri ca şi concentrarea acesteia. În stările cu exces de apă, osmoreceptorii sesizează o reducere a osmolarităţii plasmatice, cu oprirea secreţiei de ADH. În absenţa ADH, canalele colectoare devin impermeabile la apă. Ramura ascendentă groasă a ansei Henle reabsoarbe suficient NaCl pentru a dilua fluidul luminal, chiar în absenţa ADH. Lichidul ajuns în tubul contort distal are o osmolaritate de 50 mOsm. În absenţa ADH, acest fluid traversează canalul colector şi este excretat ca urină. Alt mecanism de diluţie urinară este întreruperea reciclării ureei, prin lipsa ADH. În absenţa ADH, reabsorbţia ureei este mult redusă. Lipsa reciclării ureei scade osmolaritatea medularei interne ceea ce va duce la excreţia unei urini diluate.[2,11]

Între reabsorbţia tubulară şi filtrarea glomerulară există interrelaţii.

*Balanţa glomerulotubulară* adaptează reabsorbţia tubulară proximală de $Na^+$ şi apă la rata filtrării glomerulare, datorită variaţiilor presiunilor hidrostatice şi oncotice în capilarele glomerulare şi la nivelul capilarelor peritubulare. Pentru menţinerea homeostaziei $Na^+$ şi a apei, ori de câte ori apar modificări în rata de filtrare glomerulară, la nivelul tubului proximal, sodiul reabsorbit reprezintă o fracţie constantă (şi nu un volum constant) din cantitatea de $Na^+$ filtrat.

*Recontrolul tubuloglomerular* este un mecanism prin care rata filtrării glomerulare şi fluxul plasmatic renal se autoreglează. Originea sa se găseşte la nivelul tubului distal şi al aparatului juxtaglomerular. Celulele maculei densa ale tubului distal sunt în conexiune cu peretele arteriolei aferente ce secretă renină şi cu celulele lacisului, care se prelungesc prin mezangiu glomerular. Variaţiile debitului urinar sau concentraţiile în NaCl în tubul distal sunt susceptibile să influenţeze vasomotricitatea arteriolei aferente, şi astfel, să regleze filtrarea glomerulară a nefronului omolog.[2]

## *Funcţia endocrino-metabolică*

Secreţia de renină se produce în principal la nivel renal existând şi structuri extrarenale secretante de renină.[1] Renina este secretată la nivelul aparatului juxtaglomerular sub formă de preprorenină. Stimulii majori ai eliberării de renină sunt reprezentaţi de reducerea TA medii, hipovolemia, reducerea nivelului de catecolamine, concentraţia crescută de NaCl în macula densa. Angiotensina II îşi exercită acţiunile prin intermediul receptorilor AT 1 şi AT 2. Ang II este un puternic vasoconstrictor, stimulează secreţia de aldosteron şi catecolamine, retenţia de $Na^+$ în tubul proximal, stimulează centrul setei. La nivel renal, Ang II provoacă vasoconstricţia arteriolei aferente şi a arteriolei eferente, reducerea fluxului plasmatic renal, cu menţinerea ratei de filtrare glomerulară.

Aldosteronul este un hormon steroid sintetizat la nivel corticosuprarenal. Secreţia este stimulată de Ang II, $K^+$, ACTH şi inhibată de hormonul natriuretic atrial. La nivel renal aldosteronul acţionează prin stimularea $Na^+$- $K^+$- ATP-azei de la nivelul membranei bazolaterale, provocând reabsorbţia de $Na^+$, secreţia de $K^+$ şi de $H^+$ la nivelul tubului colector.

Prostaglandinele renale sunt acizi graşi nesaturaţi, derivaţi din acidul arahidonic sub acţiunea ciclooxigenazei. Prostaglandinele au atât proprietăţi vasodilatatoare cât şi proprietăţi vasoconstrictoare. În condiţii patofiziologice (hemoragie, insuficienţă cardiacă congestivă, depleţie de volum) prostaglandinele vasodilatatorii (PG $E_2$, PG $I_2$) contracarează efectele angiotensinei II şi ale catecolaminelor. Tromboxanul $A_2$ are efect vasoconstrictor renal cu reducerea fluxului sangvin renal şi a ratei de filtrare glomerulare.[2]

Eritropoietina este un hormon glicoproteic sintetizat la nivel renal, care controlează producţia de eritrocite prin stimularea proliferării şi diferenţierii celulei stem eritroide.[1]

Producţia extrarenală de eritropoietină este predominant hepatică. Sinteza este stimulată de hipoxie, determinată de anemia sau ischemia rinichiului. Producţia de eritropoietină este stimulată de mai mulţi factori: HIF-1 (hypoxia inducible factor 1), prostaglandine, vasopresină, radicali liberi de oxigen, androgeni. Antiinflamatoarele nesteroidiene blochează producţia de eritropoietină; de asemenea unele citokine (interleukina 1, factorul de necroză tumorală α) inhibă producţia de eritropoietină. Pe lângă rolul esenţial în eritropoieză, eritropoietina prezintă şi efecte pleiotrope, în principal de limitare a apoptozei în leziunile de ischemie – reperfuzie la nivel renal, miocardic şi cerebral.

Vitamina D este produsă în piele ca provitamină D. Vitamina D este hidroxilată, în primul rând la nivelul ficatului rezultând 25-hidroxi-vitamina D şi din nou, la nivel renal rezultând 1,25-dihidroxi-vitamina D. Acest metabolit este cel mai activ asupra absorbţiei intestinale de calciu.

Pe lângă numeroşii receptori pe care îi conţine pentru hormonul paratiroidian şi aldosteron, rinichiul participă de asemenea, la degradarea a numeroşi hormoni polipeptidici (insulină, glucagon, gastrină, parathormon). Nivelul plasmatic al unora dintre aceşti hormoni poate creşte în cursul insuficienţei renale, ca urmare a creşterii duratei lor de viaţă. Acest mecanism poate explica creşterea nivelului gastrinei în boala cronică de rinichi sau diminuarea necesităţilor de insulină la diabetici, atunci când survine insuficienţa renală.[2]

***Bibliografie***


1. **Alexandru Ciocâlteu**. *Tratat de Nefrologie*. Editura Naţional, 2006: 17-31
2. **Nicolae Ursea**. *Tratat de Nefrologie*. Ediţia a II a, Editura Fundaţia Romana a Rinichiului. 2006: 65-240
3. **Adrian Covic, Maria Covic, Liviu Segall, Paul Gusbeth –Tatomir**. *Manual de Nefrologie*. Editura Polirom, 2007: 13-31
4. **Gray' Anatomy**. *The Anatomical Basis of Clinical Practice*. Thirthy- ninth edition, Elsevier Limited 2005: 1273-1279
5. **Brenner & Rector`s**. *The kidney*– 8th edition. Saunders Elsevier, 2008: 37-38
6. **Nicolae Ursea**. *Manual de Nefrologie*. Editura Fundaţia Romana a Rinichiului, 2001: 12-74
7. **Mircea Ifrim, Gheorghe Niculescu,** *Compendiu de anatomie*, Editura Ştiinţifică şi Enciclopedică, 1988: 435-453
8. **Victor Papilian.** *Anatomia omului. Vol. II. Splahnologie.* Editura Didactică şi Pedagogică, 1979: 220-256
9. **L Hăulică.** *Fiziologie umană.* Ediţia a II-a. Editura Medicală, 2000: 643-684
10. **G. Badiu, I. Teodorescu Exarcu.** *Fiziologie.* Editura Medicală, 1993: 302-318
11. **R. Greger, U. Windhorst.** *Comprehensive Human Physiology. From cellular mechanisms to integration.* Vol. 2. Ed. Springer, 1996: 1471-1475

# CAPITOLUL 2 - EXAMENUL CLINIC AL APARATULUI NEFROURINAR

*EUGEN MOȚA, SORIN IOAN ZAHARIE*

În practica medicală examenul clinic al pacientului cu o boală renală reprezintă adesea o provocare pentru medic datorită poziţiei anatomice profund retroperitoneale a rinichiului. [1,2] Adesea bolile renale debutează printr-o simptomatologie nefro-urinară frustă ori nespecifică [3], iar examenul fizic nu este facil, diagnosticul de boală renală primară sau de afectare renală în contextul unei afecţiuni sistemice fiind suspectat şi eventual confirmat pornind de la date imagistice (de exemplu chiste, calculi, hidronefroză etc) sau biologice (urocultură pozitivă, retenţie azotată etc).

## Anamneza nefrologică

În nefrologie, ca în oricare dintre specialităţile medicale, anamneza are o importanţă crucială pentru orientarea diagnosticului către o afecţiune a aparatului nefrourinar. Întrebările adresate pacientului sau în situaţiile în care acesta nu poate comunica (de exemplu la cei în stare de comă) aparţinătorilor, vor fi clare, concise, fără să conţină sau să sugereze răspunsul.

### *Circumstanțele prezentării la consult nefrologic*

Cea mai frecventă situaţie în care pacientul se adresează direct medicului nefrolog este colica renală. În alte circumstanţe bolnavul este îndrumat la consult nefrologic de către medicul de familie sau de altă specialitate în cazul prezenţei uneia sau mai multora dintre următoarele modificări clinice sau paraclinice[1, 3]:

- hipertensiune arterială (HTA) severă sau depistată la tânăr
- edem renal (nefritic/nefrotic)
- creşterea ureei şi creatininei serice
- proteinurie
- hematurie macroscopică sau microscopică
- infecţii urinare recidivante
- litiază renală
- boală sistemică cu posibilă complicaţie renală.

### Debutul bolii renale

Modalitatea de debut a bolii renale şi evoluţia în timp a simptomatologiei, coroborate cu datele paraclinice sunt esenţiale pentru stabilirea caracterului acut sau cronic al nefropatiei sau de acutizare a unei suferinţe renale cronice cu evoluţie silenţioasă ani de zile. Bolile renale pot debuta [1,3]:

- acut – colica renală, glomerulonefrita acută, pielonefrita acută, abcesul renal, infarctul renal etc., care se pot complica uneori cu injurie renală acută, prescurtat IRA (de la acute kidney injury, termen care-l înlocuieşte pe cel de insuficienţă renală acută);
- subacut – glomerulonefrita rapid progresivă, unele glomerulonefrite secundare;
- cronic - litiaza renală, polichistoza renală, malformaţii renale etc; unele nefropatii cronice evoluează mai rapid sau mai lent sau sunt depistate odată cu apariţia bolii cronice de rinichi, prescurtat BCR (termen care-l înlocuieşte pe cel de insuficienţă renală cronică).

### Sexul pacientului

Sexul feminin este mai frecvent afectat de infecţii urinare joase, datorită particularităţilor anatomice (uretră scurtă, vecinătatea unor cavităţi septice), cu posibilitatea diseminării ascendente a infecţiei şi apariţia pielonefritei cronice complicate eventual cu boală renală cronică. La sexul masculin sunt mai frecvent întâlnite nefropatiile glomerulare. [2]

### Vârsta pacientului

Prezenţa uneii infecţii urinare la copii impune o evaluare paraclinică completă pentru descoperirea unei eventuale malformaţii congenitale renourinare.

La vârstnici infecţiile urinare sunt produse de multe ori de către o uropatie obstructivă (hipertrofia benignă/malignă a prostatei, stricturi uretrale) [2], iar hipertensiunea arterială este frecventă şi poate evolua cu afectare renală (nefroangioscleroză, stenoză a arterelor renale).

### Antecedente heredocolaterale

Prezenţa unui istoric familial pozitiv de hipertensiune arterială primară (esenţială) sau de diabet zaharat (tip I sau II) creşte susceptibilitatea de apariţie a

acestor boli la descendenţi, aceste afecţiuni putând determina complicaţii renale (nefroangioscleroza benignă sau malignă, respectiv nefropatie diabetică).

Anamneza familială poate releva existenţa unei nefropatii ereditare [4, 5]:

- glomerulopatii ereditare (sindromul Alport, sindromul nefrotic congenital)
- boli renale chistice ereditare (boala renală polichistică a adultului/juvenilă)
- boli metabolice rare (cistinoza, hiperoxalurii)
- tezaurismoze (boala Fabry, boala Gaucher).

### *Antecedente personale patologice*

Discuţia cu pacientul va urmări prezenţa unor boli renale acute care s-ar putea croniciza în timp sau a unor boli sistemice care în evoluţie pot determina complicaţii renale:

- antecedente de boli renale sau ale tractului urinar de cauză obstructivă (litiaza renourinară, adenomul de prostată etc), malformaţiile renourinare, infecţiile urinare recidivante pot favoriza apariţia pielonefritei cronice.
- *boli sistemice cu afectare renală* (diabetul zaharat cu evoluţie de peste 10 ani prezintă risc crescut de apariţie a nefropatiei diabetice; lupusul eritematos sistemic se complică frecvent cu nefropatia lupică; guta determină nefropatie gutoasă) [1, 3];
- *hipertensiunea arterială primară* (agregare familială, factori de risc cardiovasculari cumulaţi) sau *secundară* (cea mai frecventă fiind HTA renoparenchimatoasă). [1,3,4]
- *istoric de colici renale* (litiaza renală izolată sau complicată cu injurie renală acută prin uropatie obstructivă)[3];
- *boli infecţioase acute ale copilăriei* (scarlatina, erizipelul, hepatita acută virală de tip A, pneumonia, febra tifoidă etc) sau *infecţii cronice de focar* (amigdalite, sinuzite, otite, abcese dentare, infecţii cutanate) pot determina apariţia glomerulonefritei acute sau acutizarea unei glomerulonefrite cronice[1];
- *unele boli cronice*: supuraţii bronhopulmonare (bronşiectaziile, abcesul pulmonar), poliartrita reumatoidă, tuberculoza pulmonară şi cea extrapulmonară favorizează apariţia amiloidozei renale secundare [1];

- *afecţiunile din sfera genitală la sexul feminin* (anexite, cervicite, vaginite, salpingite, ruptura veche de perineu) şi *constipaţia cronică* determină sau întreţin infecţiile urinare joase (cistite, uretrite);
- *endocardita infecţioasă* se poate complica cu embolie renală septică sau glomerulonefrită prin mecanism imunologic;
- *iradierea terapeutică la pacienţii cu neoplazii* poate determina nefrită de iradiere acută/cronică cu HTA benignă/malignă, fibroză retroperitoneală şi uneori boală cronică de rinichi. [6,7]

Datorită efectului nefrotoxic potenţial al multor clase de medicamente, în special la pacienţii cu risc crescut la care nu s-au adaptat dozele (cei cu insuficienţă renală, vârstnici) anamneza va urmări cunoaşterea exactă a medicaţiei cronice pe care pacientul o primeşte zilnic, dar şi a celei recent introduse pentru o afecţiune acută. Cele mai întâlnite nefropatii medicamentoase apar în următoarele condiţii clinice [3]:

- consumul cronic (zilnic timp de ani de zile) în doze mari (doză cumulativă de 2 până la 7 kg) de analgezice sau/şi antiinflamatoare nesteroidiene generează o nefropatie interstiţială cronică (nefropatie analgezică);
- administrarea recentă de aminoglicozide sau antiinflamatoare nesteroidiene poate determina injurie renală acută prin necroză tubulară acută.

## Condiţii de muncă şi viaţă

*Profesia bolnavului*

Subiecţii care lucrează în industria chimică sau prelucrătoare sunt expuşi la o serie de compuşi chimici (hidrocarburi, tetraclorură de carbon, metale grele – plumb, mercur, aur, litiu, bismut, crom etc) cu efect nefrotoxic [1, 3]. Personalul din serviciile de radiologie şi radioterapie este expus cronic la radiaţii ionizante cu risc de nefrită radică. [6]

Pacienţii care lucrează în zootehnie (medici veterinari, îngrijitori) pot contacta agenţi patogeni vehiculaţi de către animale (Leptospira ictero-hemoragică, Brucella melitensis, Ricketsia Burnetti etc), care pot produce glomerulonefrite sau nefropatii interstiţiale acute. [1]

*Efortul fizic mare şi prelungit* la temperaturi ridicate (oţelărie, construcţii) poate determina deshidratare severă, care favorizează formarea calculilor renourinari.

*Mediul de proveniență.* Bolnavii care locuiesc sau au trăit o perioadă îndelungată într-o zonă delimitată din Balcani (România – în județul Mehedinți, Bulgaria și Serbia) pot dezvolta nefropatie endemică balcanică, boala fiind mai frecventă în mediul rural și având caracter familial. [8]

*Fumatul* constituie un factor de risc cardiovascular important la pacienții cu boală cronică de rinichi, dar și pentru apariția tumorilor tractului urinar.

*Obiceiurile alimentare.* Aportul redus de lichide (oligopoția) favorizează litogeneza. Dietele bogate în anumite componente alimentare favorizează apariția litiazei renale: oxalice (roșii, spanac, măcriș), urice (ciocolată, ceaiuri, viscere, vânat) sau calcice (lactate, brânzeturi). [1]

## Examenul clinic al pacientului cu afecțiune nefrourinară

Examenul clinic al pacientului cu suferință renourinară începe cu examenul fizic general, urmat de cel al rinichilor, ureterelor, vezicii urinare și organelor genitale externe.

### *Examenul fizic general*

Examenul clinic pe aparate și sisteme, corect și minuțios executat permite decelarea unor semne clinice care reflectă răsunetul afectării renale asupra organismului sau cel al unei boli sistemice asupra rinichilor.

***A. Poziția în pat.*** Bolnavii cu afecțiuni renale pot adopta poziții forțate în anumite situații:

- în colica nefritică, bolnavul este agitat, în căutarea unei poziții antalgice, care să-i calmeze durerea atroce;
- bolnavii cu BCR stadiul 5 și insuficiență ventriculară stângă adoptă poziția ortopneică (antidispneică).

***B. Tegumentele și mucoasele***

Modificări patologice cutaneo-mucoase sunt frecvente în special la pacienții cu BCR în stadiul 5 [1, 3, 9]:

- *paloarea tegumentară* cu nuanță brun-cenușie (teroasă) este determinată de anemia renală (în principal prin deficit al sintezei de eritropoetină în celulele interstițiale corticale renale) și de hiperpigmentarea cutanată;
- *uremidele* apar pe tegumentele uscate sub forma unor macule albe și sunt produse de eliminarea cutanată a ureei;

- *escoriaţii prin grataj* datorită pruritului uremic;
- *chiciura uremică* apare după transpiraţie la nivelul pometţilor, pleoapelor, gâtului şi feţei anterioare a toracelui;
- *peteşiile, echimozele şi erupţiile purpurice* reflectă tulburările de coagulare ale sângelui prezente în BCR.

Erupţiile purpurice pot fi întâlnite şi într-o serie de boli care determină leziuni glomerulare secundare cum sunt endocardita bacteriană subacută[1], colagenoze, purpura Henoch Schonlein, vasculite sistemice. [3]

Pielea şi mucoasele uscate, cu pliu cutanat persistent reflectă o stare de deshidratare prin pierderi lichidiene (vărsături, diaree, transpiraţii profuze, stări febrile) care poate genera IRA funcţională. [3]

***C. Fanerele***

Părul şi unghiile suferă modificări mai puţin specifice pentru bolile renale.

În sindromul nefrotic părul devine aspru, uscat, se rupe uşor şi se decolorează, recolorându-se după remisiune (semnul firului de păr). [1]

În BCR apar liniile Mess care constau în extinderea lunulei până la 60% din suprafaţa unghiei şi semnul Terry (o linie cenuşiu-maronie la extremitatea distală a unghiei). [1]

***D. Edemul renal***

Este alb, moale (lasă uşor godeu), pufos, nedureros, simetric, decliv şi are tendinţa de propagare ascendentă. Se descriu două tipuri de edem renal, cu mecanisme patogenice diferite [1,5]:

- *edemul nefritic* se întâlneşte în glomerulonefrita acută difuză şi nefropatia gravidică; debutează brusc, peste noapte, este localizat predominant la nivelul feţei (pleoapa superioară, periorbital), dar şi decliv (retromaleolar, la gambe);
- *edemul nefrotic* apare în cadrul sindromului nefrotic; debutează lent, în câteva zile, având tendinţa de generalizare până la anasarcă, pacientul prezentând edeme subcutanate, revărsate seroase (pleurale, pericardice, peritoneale) de tip transudat, edem visceral (cerebral, faringian, pulmonar, al peretelui tubului digestiv).

***E. Ganglionii limfatici***

Adenopatiile superficiale pot sugera o infecţie (virală, bacilară), o boală autoimună (colagenoze) sau o neoplazie (hemopatie malignă sau metastaze ganglionare de la un cancer visceral) cu afectare renală secundară.

### *F. Sistemul muscular*

Terapia cu preparate cortizonice administrată o perioadă îndelungată de timp pacienţilor cu glomerulonefrite primitive sau secundare (nefropatie lupică; vasculite sistemice) determină apariţia miozitei cortizonice, cu reducerea progresivă a masei musculare. [1,3]

Hipotrofia musculară apare şi la pacienţii cu nefropatii cronice complicate cu BCR şi reflectă prezenţa malnutriţiei protein-calorice. [1,3]

### *G. Sistemul osteoarticular*

Durerea şi redoarea matinală la nivelul articulaţiilor mici ale mâinii ridică suspiciunea de colagenoză (lupus eritematos sistemic, poliartrită reumatoidă etc), iar fenomenele inflamatorii la nivelul halucelui pe cea de gută.

În stadiul de BCR, tulburările metabolismului mineral (fosfocalcic) generează *osteodistrofia renală* (osteita fibroasă, osteomalacia şi boala osoasă adinamică). Simptomatologia este dominată de dureri osoase difuze continue, la care se asociază slăbiciune musculară proximală (dificultate la urcarea treptelor sau la ridicarea din poziţie şezândă), deformări osoase, fracturi pe os patologic, întârziere în creştere dacă BCR se instalează din copilărie (nanism renal). [7]

## Aparatul respirator

*Edemul pulmonar acut* poate surveni în evoluţia unor forme severe de glomerulonefrită acută difuză, poate fi expresia unei HTA secundare renovasculare prin stenoză de arteră renală sau poate domina tabloul clinic în IRA sau BCR.

*Colecţiile lichidiene pleurale* uni- sau bilaterale de tip transudat pot apărea în contextul unui edem generalizat sau anasarcă din sindromul nefrotic sau insuficienţa cardiacă. Atenţie, lichidul pleural de tip exudat se poate datora unei pleurezii din colagenoze sau neoplazii cu coafectare renală.

*Hemoptiziile* apărute la pacienţii cu boală renală cronică pe fondul imunodepresiei necesită efectuarea sistematică a examenului direct al sputei pentru bacil Koch, tuberculoza pulmonară având o incidenţă crescută la aceşti pacienţi. Mai rare sunt hemoptiziile din cadrul sindromului Goodpasture.

## Aparatul cardiovascular

Descoperirea *hipertensiunii arteriale* la tânăr poate reprezenta motivul adresării la medicul nefrolog, cu suspiciunea de hipertensiune arterială secundară de cauză renoparenchimatoasă (frecvent nefropatii glomerulare) sau renovasculară (cel mai frecvent prin stenoză de arteră renală). HTA primară (esenţială) poate

determina după o perioadă variabilă de timp apariţia nefroangiosclerozei (benignă, mai rar malignă).

HTA constituie un factor de risc pentru BCR. Afectarea cardiacă secundară hipertensiunii (cardiopatia hipertensivă) poate conduce la apariţia insuficienţei cardiace, situaţie în care declinul ratei filtrării glomerulare se accentuează.

Starea de *şoc* de orice cauză (hipovolemic, septic, hemoragic, cardiogen, anafilactic) produce oligurie şi grade variabile de disfuncţie renală acută, în funcţie de intensitatea şi persistenţa afecţiunii care determină starea de şoc.

Cordul şi vasele sunt afectate la pacienţii cu BCR stadiul 5:

- *HTA* este prezentă la peste 80% din pacienţii cu BCR, la o parte dintre aceştia înaintea apariţiei BCR (HTA primară, respectiv nefropatii glomerulare/vasculare cu hipertensiune arterială secundară). HTA reprezintă un factor de risc pentru apariţia de evenimente cardiovasculare majore (accident vascular cerebral, infarct miocardic acut). [3]
- ateroscleroza accelerată, dislipidemia şi calcificările vasculare datorate hiperparatiroidismului secundar pe fondul tulburărilor hidroelectrolitice şi acidobazice, pot determina apariţia *tulburărilor de ritm şi de conducere* sau a *sindroamelor coronariene acute (angină pectorală instabilă sau infarct miocardic acut)* [1].
- frecătura pericardică reprezintă semnul clinic major al *pericarditei uremice sau a pericarditei asociate dializei*, impunând iniţierea, respectiv intensificarea hemodializei.[1,3]
- *insuficienţa cardiacă congestivă* apare mai frecvent la pacienţii uremici care au hipertrofie ventriculară stângă, boală cardiacă ischemică [7] sau HTA severă. [3]

### Aparatul digestiv

La pacienţii cu BCR, tulburările digestive sau ale glandelor anexe apar la orice etaj al tubului digestiv sau al glandelor anexe prin acţiunea toxinelor uremice sau a unor compuşi ai acestora (carbamatul de amoniu, metilguadinina, acidul guanidin-guanilic şi guanidin-succinic) care irită mucoasa digestivă [1]:

- *stomatita, glosita şi faringita uremică* se manifestă prin uscăciunea mucoaselor, limba depapilată (prăjită), cu tulburări de masticaţie şi deglutiţie;
- halena uremică (amoniacală) caracteristică;

- *hipertrofia glandelor parotide (parotidita uremică),* uni- sau bilaterală, dureroasă, poate fi întâlnită la unii pacienţi cu BCR stadiul 5;
- *gastrita uremică* se manifestă clinic prin dureri epigastrice, vărsaturi cu miros amoniacal (specific) şi inapetenţă. Ulcerul peptic apare datorită creşterii gastrinemiei. La unii bolnavi cu BCR stadiul 5 poate apărea hematemeza.
- *enterocolita uremică* se manifestă prin dureri colicative abdominale, meteorism, scaune diareice.

La pacienţii cu BCR în stadiile 4 sau 5, durerile epigastrice cu iradiere în bară pot evoca o *pancreatită cronică uremică.*

*Infecţia cu virusurile hepatitice B sau C* poate determina glomerulonefrită secundară sau leziuni vasculitice (crioglobulinemia mixtă asociată infecţiei cu virusul hepatitic C).

### *Sistemul nervos central şi periferic*

Este afectat la pacienţii cu BCR, cu manifestări complexe [7]:

- *polineuropatie senzitivo-motorie* mai frecventă la membrele inferioare (dureri, parestezii, prurit, crampe musculare accentuate la repaus)
- *mononevrite* (mai frecvent la nervul median)
- *encefalopatie uremică* (dificultăţi de concentrare, apatie, insomnie/somnolenţă, dizartrie, flapping tremor, convulsii, comă).

## *Examenul fizic al aparatului reno-urinar [1]*

### *A. Examenul fizic al rinichilor*

#### *Inspecţia*

La inspecţia regiunilor lombare şi a abdomenului putem observa:

- cicatrici postoperatorii (lombotomie);
- eventraţii la nivelul peretelui lombar;
- *tumefierea peretelui lombar, cu eritem localizat*, bombarea hemitoracelui respectiv la bază şi diminuarea amplitudinii mişcărilor respiratorii, întâlnite în abcesul perinefretic;

- *deformarea simetrică a abdomenului*, în sensul bombării, de la nivelul hipocondrului, flancului până în fosa iliacă, în polichistoza renală;
- *bombarea asimetrică a abdomenului*, la bolnavii cu tumori renale gigante.

***Palparea***

Este metoda de examinare semiologică care ne furnizează cele mai concludente semne în legatură cu boala renală. Rinichii nu se palpează în mod normal. Polul inferior al rinichiului drept este uneori palpabil, deoarece este mai jos situat cu 1-2 cm decât rinichiul stâng. Palparea rinichilor se face cu pacientul în decubit dorsal, decubit lateral şi obligatoriu, în ortostatism.

***Palparea bimanuală a rinichilor prin metoda Guyon***

Pacientul este aşezat în decubit dorsal cu capul uşor ridicat pe pernă, coapsele în semiflexie pe bazin, pentru a obţine o relaxare a musculatuiii peretelui abdominal şi a facilita palparea. *(Figura 2.1).* Medicul situat în dreapta pacientului va plasa mâna stângă în regiunea lombară dreaptă paralel cu ultima coastă şi mediusul în unghiul costomuscular, iar mâna dreaptă se aplică în hipocondrul drept cu pulpa degetelor orientată cranial, sub rebordul costal şi în afara marginii laterale a muşchilor drepţi abdominali. Pacientul este solicitat să inspire profund, în timp ce mâna dreaptă deprimă progresiv peretele abdominal, iar cea stângă împinge uşor peretele lombar. Astfel, rinichiul, sau orice formaţiune retroperitoneală, poate fi "prins" între cele două mâini şi le putem aprecia caracterele semiologice (dimensiuni, formă, suprafaţă, sensibilitate, consistenţă, mobilitate). Putem aprecia contactul lombar al rinichiului sau formaţiunii retroperitoneale, exercitând presiuni ritmice (balotare) cu mâna dreaptă, dinspre anterior spre posterior. Palparea se repetă, inversând mâinile pentru rinichiul stâng, respectând aceeaşi tehnică de examinare.

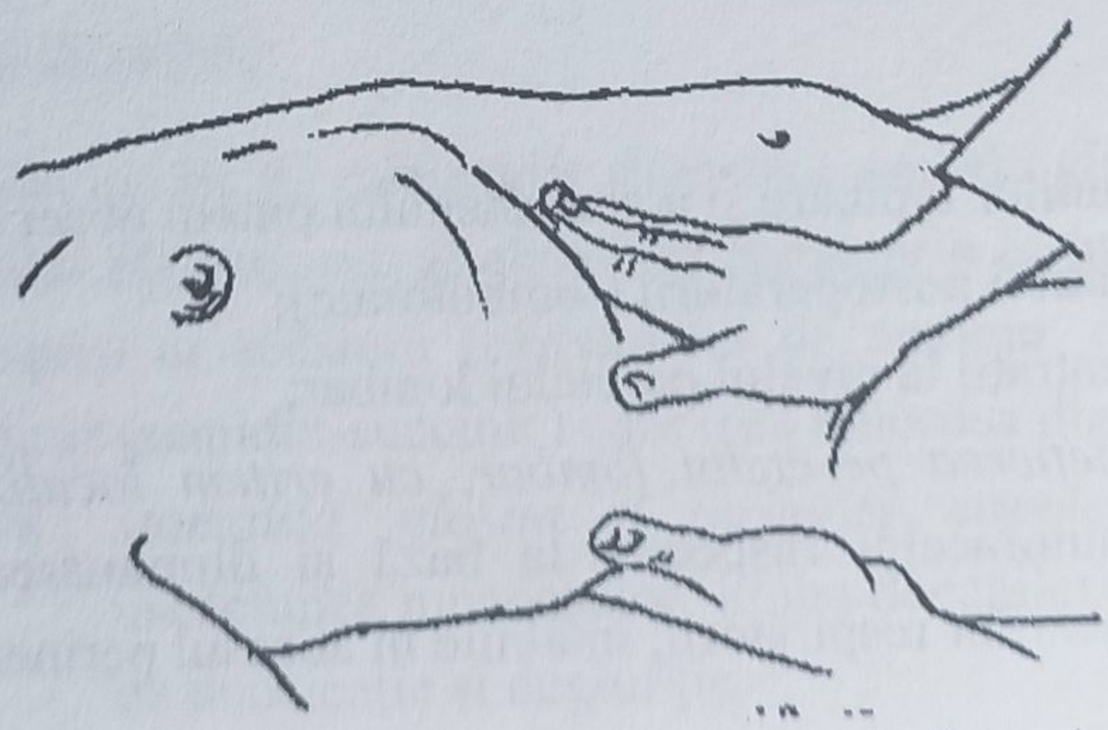

***Figura 2.1.*** *Palparea bimanuală a rinichilor prin metoda Guyon (modificat după Ursea)*[5]

***Palparea rinichilor prin metoda Israel***

Pacientul se aşează în decubit lateral opus lombei pe care o examinăm, cu trunchiul uşor ridicat prin aplicarea unui rulou în regiunea lombară şi coapsele în semiflexie pe bazin *(Figura 2.2).* Medicul aplică o mână în regiunea lombară şi cealaltă mână la nivelul hipocondrului, sub rebordul costal, ambele mâini cu degetele orientate cranial. Pacientul este solicitat să inspire profund în timp ce, prin mişcări blânde, ambele mâini încearcă să acroşeze în rinichiul inspir profund.

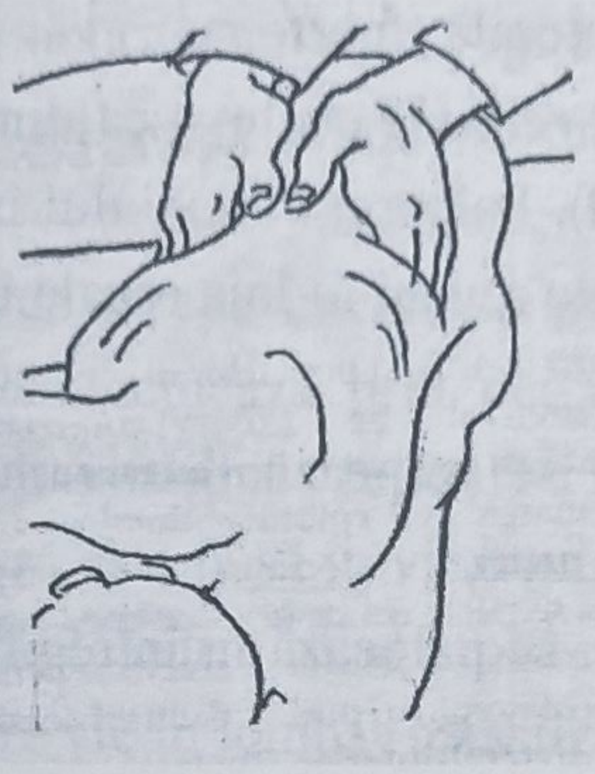

***Figura 2.2.*** *Metoda Israel de palpare renală (modificat după Ursea)*[5]

Pentru palparea rinichiului contralateral, pacientul îşi schimbă poziția de decubit lateral pe partea opusă, iar medicul respectă aceeaşi tehnică de examinare.

***Palparea monomanuală a rinichilor prin metoda Glenard***

Pacientul se aşează în decubit dorsal, ca la palparea prin metoda Guyon. Medicul situat în dreapta pacientului, aplică policele mâinii stângi în hipocondrul respectiv sub rebordul costal şi ultimele patru degete în regiunea lombară, paralel cu ultima coastă şi în timpul unui inspir profund al pacientului, încearcă să acroşeze, ca într-o gheară rinichiul drept *(Figura 2.3.)*.

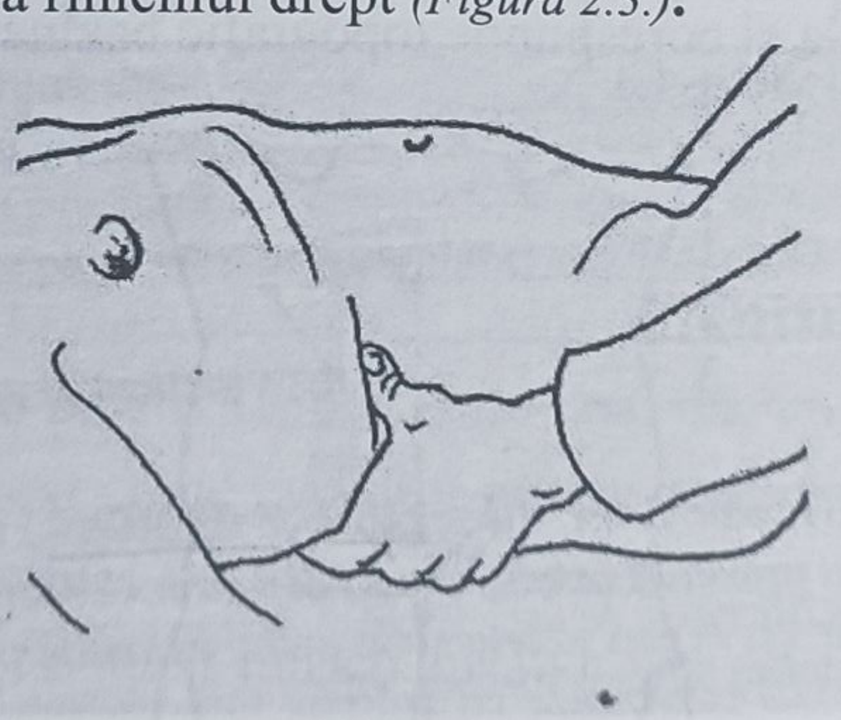

***Figura 2.3.*** *Palparea monomanuală a rinichilor prin metoda Glenard (modificat după Ursea)*[5]

Manevra se repetă pentru rinichiul stâng folosind mâna dreaptă şi respectând aceeaşi tehnică de examinare. Această metodă de palpare a rinichilor este mai puţin

precisă şi furnizează informaţii mai puţin concludente. În practica medicală, cea mai utilă metodă de palpare a rinichiului pentru clinician este cea prin metoda Guyon.

Rinichiul mărit de volum (nefromegalia) şi rinichiul ptozat sunt palpabili.

***Nefromegalia*** unilaterală apare în rinichiul hipertrofiat compensator (fiziologic), hidronefroză, pionefroză, tumori renale (tumora Grawitz), chistul hidatic renal, iar nefromegalia bilaterală în polichistoza renală, hidronefroză bilaterală (rar), pionefroză bilaterală (foarte rar);

***Rinichiul ptozat (ptoza renală)*** poate avea dimensiuni normale sau poate fi mărit de volum (nefromegalie). Palparea rinichiului în ortostatism este obligatorie, deoarece un rinichi ptozat poate reveni în loja renală în decubit dorsal. Ptoza renală poate fi de:

- Gradul I: se palpează doar polul inferior al unui rinichi în inspir profund;
- Gradul II: se palpează în întregime rinichiul, cu polul inferior la creasta iliacă;
- Gradul III: rinichiul este flotant în fosa iliacă respectivă.

***Palparea penetrantă a punctelor dureroase renale posterioare (Figura 2.4.):***

- *punctul costo-vertebral* (Guyon) este situat în unghiul dintre ultima coastă şi coloana vertebrală;
- *punctul costo-muscular*, situat la intersecţia ultimei coaste cu marginea laterală a musculaturii sacro-lombare. Topografic, corespunde rinichiului, bazinetului şi joncţiunii pielo-ureterale;
- *punctul subcostal* (Bazy – Albarran sau ureteral superior Pasteau) este localizat la extremitatea anterioară a coastei a-XI-a şi corespunde topografic bazinetului.

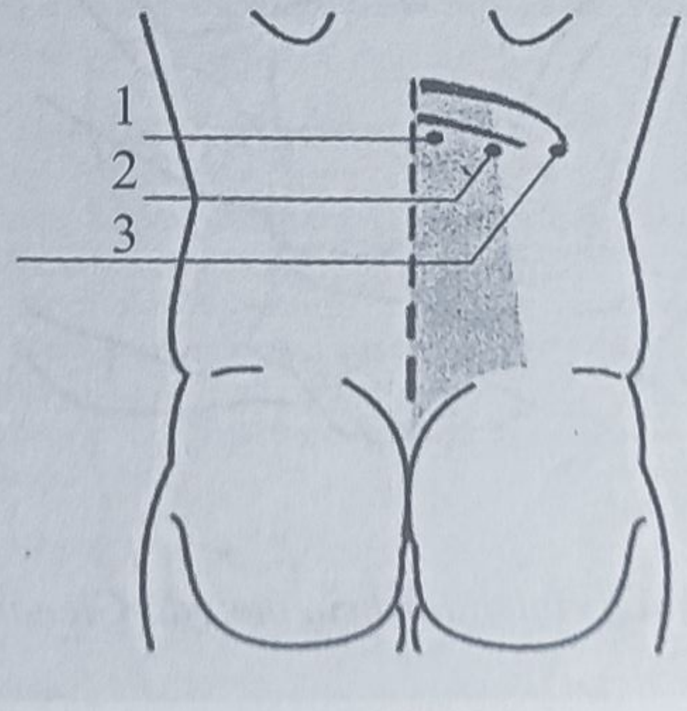


***Figura 2.4.*** *Puncte dureroase renale posterioare: 1-costovertebral; 2-costomuscular; 3- subcostal (modificat după Ursea)*[5]

***Percuţia***

Datorită poziţiei profund retroperitoneale a rinichilor, la percuţie nu obţinem informaţii importante despre rinichi. Percuţia este utilă pentru a face diagnosticul diferenţial semiologic între o formaţiune tumorală intraperitoneală care are fals contact lombar şi o nefromegalie importantă sau o formaţiune tumorală retroperitoneală care are contact lombar (adevărat).

În general, la percuţia abdomenului în regiunea localizării unei formaţiuni intraabdominale de dimensiuni mari, obţinem matitate, pe când asupra unei formaţiuni retroperitoneale obţinem sonoritate, cu exceptia nefromegaliilor importante, care prin deplasarea anselor intestinale pot da matitate la percuţie.

***Manevra Giordano*** se efectuează prin percuţia în zona punctului costo-muscular, aplicând o lovitură cu marginea cubitală a mâinii în extensie *(Figura 2.5.)*.

Masa musculară lombară este pusă în vibraţie şi aceste vibraţii se propagă la nivelul bazinetului, care dacă este inflamat şi dilatat (presiune intrapielică crescută), declanşează o durere vie în lombă (manevra Giordano pozitivă).

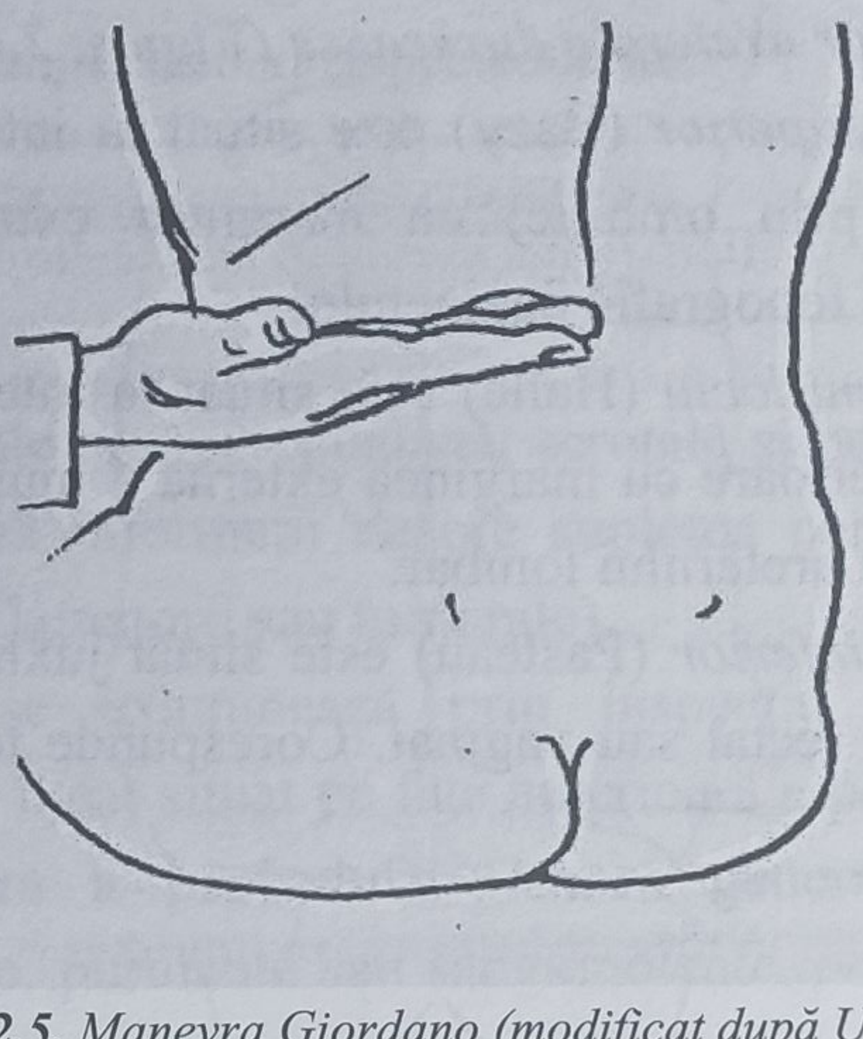

***Figura 2.5.*** *Manevra Giordano (modificat după Ursea)*[5]

Manevra Giordano pozitivă are valoare doar dacă o coroborăm cu alte semne şi simptome într-un context clinic evocator pentru o afecţiune renală, altfel ea poate fi pozitivă şi în afectiuni extrarenale (discartroze lombare, discopatii cu compresiune radiculară, contuzii musculare lombare posttraumatice). Diagnosticul diferenţial semiologic între o durere de cauză renală şi o durere lombară de cauză vertebrală este facilitat de prezenţa contracturii musculare paravertebrale în contextul clinic al unei afecţiuni a coloanei vertebrale.

***Auscultaţia***

Cu pacientul în decubit dorsal se auscultă sistematic regiunile paraombilicale, pe linia ombilicală, sub rebordurile costale, dar şi aorta abdominală, pe linia mediană abdominală.

Descoperirea unui suflu sistolic paraombilical cu iradiere lombară este evocatoare pentru stenoza sau anevrismul disecant al arterei renale confirmate prin ecografie Doppler a arterei renale. Suflul sistolic median perceput la auscultaţie este sugestiv pentru ateromatoza aortică.

### *B. Examenul fizic al ureterului*

***Inspecţia*** abdomenului nu aduce informaţii deoarece ureterul este situat profund retroperitoneal.

***Palparea profundă*** este singura metodă de examinare clinică care permite decelarea unor semne clinice sugestive pentru anumite afecţiuni ale tractului urinar.

***Palparea punctelor ureterale dureroase (Figura 2.6.)***

*Punctul ureteral superior* (Bazy) este situat la intersecţia liniei ombilicale (orizontala care trece prin ombilic) cu marginea externă a muşchilor drepţi abdominali. Corespunde topografic bazinetului.

*Punctul ureteral mijlociu* (Halle) este situat la intersecţia liniei care uneşte spinele iliace anterosuperioare cu marginea externă a muşchilor drepţi abdominali şi corespunde topografic ureterului lombar.

*Punctul ureteral inferior* (Pasteau) este situat juxtavezical şi este accesibil palpării doar prin tuşeu rectal sau vaginal. Corespunde topografic ureterului iliac (terminal), juxtavezical.

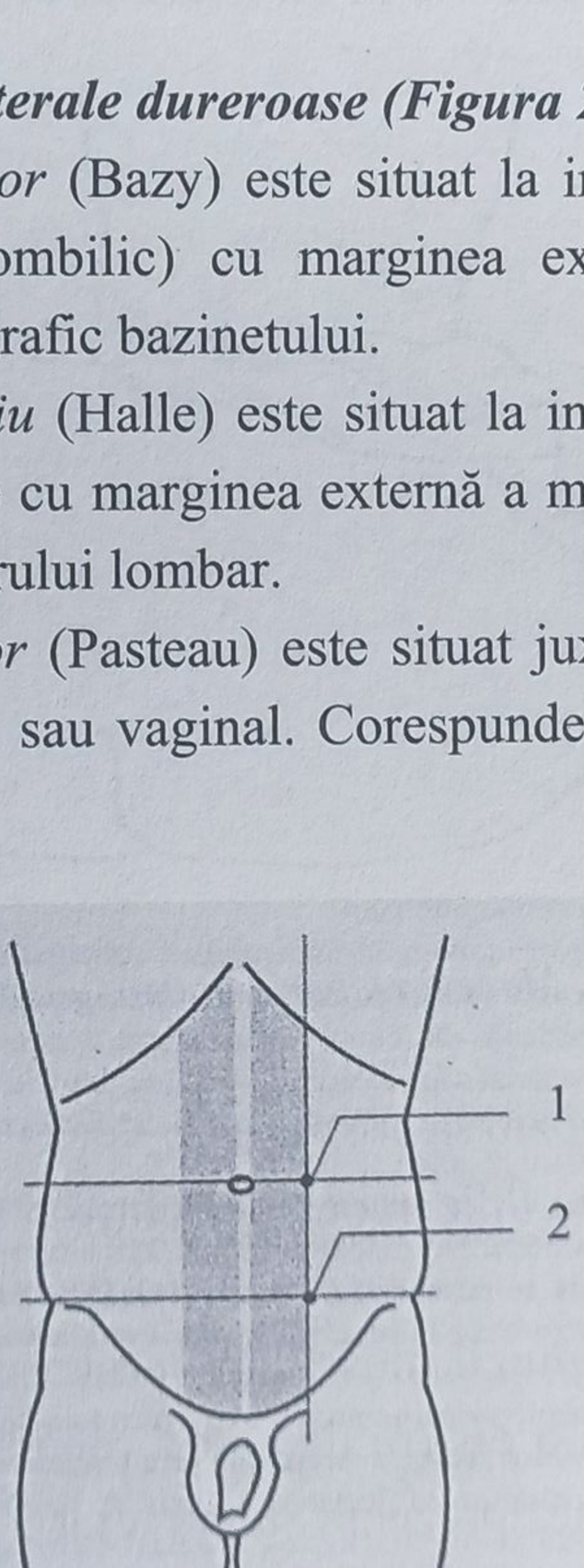


***Figura 2.6.*** *Palparea punctelor ureterale: 1- superior; 2- mijlociu (modificat după Ursea)*[5]

### *C. Vezica urinară*

Vezica urinară normală, golită de urină, nu este accesibilă examenului obiectiv. Palparea hipogastrică combinată cu tuşeul vaginal sau rectal după evacuarea urinii, permite aprecierea gradului de infiltrare inflamatorie sau tumorală a pereţilor vezicali, prezenţa calculilor vezicali sau a colecţiilor în spaţiul Douglas (lichid, puroi, sânge).

Prin percuţie profundă poate fi decelată vezica urinară dacă conţine 150 ml de urină. Când vezica urinară conţine un volum de urină mai mare decât capacitatea sa fiziologică (250-300 ml) apare globul vezical, care se decelează la inspecţie şi la palpare în hipogastru, uneori ajunge chiar la nivelul ombilicului (cât o sarcină în luna a V-a).

Globul vezical se produce ca urmare a retenţiei de urină acută sau cronică, are forma rotund-ovală, bine delimitată, elastică prin palpare monomanuală sau bimanuală, care poate declanşa reflexul de micţiune (îndeosebi la retenţia acută de urină) [10]. Diferenţierea se face cu uterul gravid la femei. Examenul ecografic confirmă diagnosticul de retenţie de urină, iar sondajul vezical permite evacuarea cantităţii de urină retenţionate, uneori impresionante. [11]

### *D. Organele genitale externe masculine*

#### *Examenul uretrei*

Cele trei porţiuni ale uretrei - peniană, scrotală şi perineală - se examinează prin palpare şi furnizează informaţii despre supleţea pereţilor, stenoze uretrale, infiltraţii ale pereţilor (inflamatorii sau tumorale).

**Meatul uretral** se examinează prin inspecţie, care poate evidenţia: *malformaţii* (epispadias - meat situat pe faţa anterioară a penisului şi hipospadias - meat pe faţa posterioară a penisului), *stenoze* generatoare de hidronefroză bilaterală, *secreţii* seroase, purulente sau sanguinolente, *papiloame* generatoare de hematurii macroscopice.

La nivelul **prepuţului** putem obseva *fimoza* (congenitală sau dobândită), generată de strâmtorarea prepuţului sau *parafimoza*, care rezultă prin strâmtorarea glandului decalotat, indusă de stenoza prepuţului.

***Examinarea penisului*** poate evidenţia *priapismul*, care constă în erecţia permanentă şi dureroasă a penisului cauzată de: uretrite, prostatite acute, calcul uretral, diverse boli (leucemie limfatică cronică, drepanocitoză, diabet zaharat, hiperuricemie), intoxicaţii (yohimbina, cantarida, oxid de carbon), traumatisme perineale, neoplasme cu metastaze cerebrale etc. *Boala Peyronie* se manifestă prin

induraţia plastică a corpilor cavernoşi dureroşi la palpare, de consistenţă densă şi generează priapism inconstant.

***Scrotul*** se examinează prin inspecţie, apreciind aspectul tegumentelor, volumul, egalitatea şi alungirea burselor şi palpare, la care apreciem supleţea tegumentelor, putem decela aderenţe profunde, pachete varicoase şi greutatea burselor.

***Testiculele*** se examinează în ortostatism, prin palpare, care se efectuează cu policele şi indexul mâinii, întinzând tegumentele scrotului.

Prin palpare, evaluăm volumul, suprafaţa, consistenţa, sensibilitatea testicululuı şi putem decela anomalii testiculare: *ectopia testiculară* (absenţa testicululuı din scrot, datorată opririi sau întârzierii coborârii sale în scrot, unilaterală sau bilaterală cu localizări variate: în regiunea inghinală, lombară, iliacă, femurală, retrovezicală, prepubiană şi perineală); *testicul mărit de volum*, întâlnit în: orhita acută, hidrocel, tumori testiculare; *testicul mic*, cu consistenţă scăzută şi sensibil Ia palpare, întâlnit în torsiunea cordonului spermatic, parotidita epidemică şi în orhidopexie.

***Epididimul*** se examinează prin palpare care permite decelarea dispariţiei şanţului epididimotesticular, în tumori, leziuni epididimo-deferenţiale infecţioase (bacteriene), cu aderenţe şi fistulizări cutanate.

***Cordonul spermatic*** se examinează prin palpare în ortostatism pe traiectul scrotal şi inghinal, iar posterior de cordonul spermatic se palpează canalul deferent. La palpare putem decela: *funiculite* (inflamaţii ale cordonului spermatic); *deferentite* (inflamaţii ale canalului deferent, secundare orhi-epididimitelor); *aspectul moniliform al canalului deferent* în tuberculoza urogenitală; pulsaţii ale arterei spermatice în tumori testiculare hipervascularizate; *varicocelul* (dilataţii ale plexurilor spermatice) care poate fi asimptomatic sau primar (esenţial) localizat mai frecvent în stânga, pe când localizarea în dreapta (mai rară) este simptomatică (carcinom renal drept, tumori, fibroza retroperitoneală).

***Tuşeul prostatei***

Prostata normală este alcătuită din doi lobi, separaţi de un şant median şi are următoarele caractere: mărimea unei castane, consistenţa elastică, mobilă, bine delimitată. Palparea prin tuşeu rectal după golirea vezicii urinare permite aprecierea caracterelor prostatei, menţionate mai sus.

Poziţia pacientului pentru efectuarea tuşeului prostatei poate fi: genupectorală (frecvent utilizată), ginecologică, în decubit lateral stâng sau în ortostatism, cu trunchiul aplecat în faţă. Se inspectează regiunea anală şi apoi, protejat de o mănuşă, se introduce indexul mâinii drepte în rect pâna deasupra

prostatei, iar mâna stangă palpează concomitent, regiunea hipogastrică facilitand palparea prostatei. În timpul efectuarii tuşeului rectal apreciem: tonusul sfincterului anal, caracterele pereţilor rectului terminal, uretra terminală (induraţii, stenoze, calculi). [12]

La palparea prostatei prin tuşeu rectal pot fi decelate:

- *mărirea de volum (hipertrofia) prostatei* (adenom, prostatită, litiaza prostatică, cancer);
- *consistenţa crescută* a prostatei în adenom, *fermă* în cancer şi *dură* în litiaza prostatei sau prostatita lignoasă;
- *mobilitate pierdută* în cancer şi prostatita lignoasă;
- *delimitare imprecisă* în cancer şi prostatita lignoasă;
- dispariţia (ştergerea) şantului median în adenom sau cancer.

Se inspectează meatul uretral pentru a recolta o eventuală secreţie prostatică în vederea efectuarii examenelor de laborator.

***Examenul veziculelor seminale***

În mod normal, veziculele seminale nu se palpează. Palparea veziculelor seminale este dificilă datorită poziţiei lor divergente faţă de prostată, lateral de linia mediană. Poziţia pacientului pentru palparea veziculelor seminale este în şezut.

Veziculele seminale sunt palpabile în inflamaţii nespecifice, inflamaţii specifice (bacilare) sau tumori cu metastaze locale.

### *E. Organele genitale externe feminine*

Particularităţile anatomice şi fiziologice ale aparatului genital feminin şi raporturile sale cu aparatul urinar inferior ne obligă să examinăm şi aparatul genital feminin, afecţiunile genitale de natură inflamatorie sau infecţioasă fiind factori favorizanţi ai infecţiilor urinare.

Examinarea se face în poziţie ginecologică pe masa ginecologică. Dupa inspecţia organelor genitale externe şi a perineului, se examinează prin palpare meatul ureteral, uretra prin tuşeu vaginal combinat cu palparea hipogastrică. Pot fi decelate: uretrite, vaginite, fistule vezicovaginale sau uretrovaginale, polipi uterini, neoplasm al uretrei distale, neoplasm uterin, calculi uretrali, ruptura veche de perineu, cistorectocel, bartolinite, skenite.

Secreţiile vaginale vor fi recoltate şi examinate atât în picătură proaspată pentru Trichomonas vaginalis cât şi pentru alte examene bacteriologice.

## Bibliografie


1. **Moţa E.** Examenul clinic al aparatului nefro-urinar în *Semiologie nefrologică*. Editura Medicală Universitară Craiova 2005: 11-32.
2. **Ciocâlteu A, Ene V, Aron G.** Semiologia bolilor renale şi ale tractului urinar în *Tratat de nefrologie (sub redacţia Ciocâlteu A)*. Editura Naţional Bucureşti 2006: 213-284.
3. **Covic A, Covic Maria, Segall L, Gusbeth -Tatomir P.** Abordarea clinică a pacientului cu boală renală în *Manual de nefrologie*. Editura Polirom Iaşi 2007:.32-40.
4. **Steddon S, Ashman N, Chesser A, Cunningham J.** Clinical assessment of the renal patient in *Oxford Handbook of Nephrology and Hypertension*. Oxford University Press 2006: 199-278.
5. **Ursea N.** Examenul clinic nefro-urinar în *Esenţialul în nefrologie*. Editura Fundaţia Română a Rinichiului. 2000: 95-100.
6. **Romoşan I.** Metodele şi elementele diagnosticului în nefrologie în *Rinichiul: Ghid Diagnostic şi Terapeutic*. Editura Medicală Bucureşti 1999: 33-70.
7. **Ciocâlteu A, Rădulescu Daniela**. Insuficienţa renală cronică în *Medicină internă volumul IV. Bolile aparatului renal (sub redacţia Gherasim L)*. Editura Medicală Bucureşti 2003: 491-632.
8. **Gluhovschi Gh.** *Ghid de nefrologie. Vol I*. Editura HELICON Timişoara 1993.
9. **Georgescu M.** Examenul clinic nefro–urinar în *Semiologie Medicală, Ediţia a-III-a.* Editura Didactică şi Pedagogică RA Bucureşti 2003: 498-500.
10. **Boloşiu HD.** Aparatul urinar în S*emiologie Medicală.* Editura Medex Cluj Napoca 1998: 168-196.
11. **Ursea N.** Examenul clinic nefro-urinar în *Tratat de Nefrologie, volumul I, ediţia a-II-a*, Editura Fundaţia Română a Rinichiului 2006: 573-586.
12. **Reilly RF, Perazella MA.** Urinary tract infection in *Nephrology in 30 days.* Ed. Mc Graw - Hill 2005: 375-388

# CAPITOLUL 3 - EXPLORAREA PARACLINICĂ NEFRO-URINARĂ

*EUGEN MOŢA, SORIN IOAN ZAHARIE*

## Examene biologice

Pentru diagnosticul corect al bolilor renale şi ale tractului urinar după o anamneză minuţioasă şi un examen clinic complet pacientului i se vor recolta eşantioane de urină (pentru examen sumar de urină, proteinuria/24 ore, urocultură, proba ADDIS, ionograma urinară) şi sânge (pentru hemogramă, glicemie, ureea şi creatinina serică cu estimarea ratei de filtrare glomerulară, acidul uric seric, ionograma serică, lipidograma, proteina C reactivă). Selectiv, în anumite situaţii clinice, se vor efectua teste imunologice (complement, complexe imune circulante, crioglobuline, autoanticorpi) sau virusologice (antigen $Hb_S$ şi anticorpi anti HCV).

### *Examenul de urină*

Examenul de urină reprezintă o investigaţie biologică de rutină, obligatorie (screening) pentru evaluarea biologică a fiecărui pacient. Se consideră că examenul de urină are valoarea unei adevărate "biopsii renale intravitam". [1,2]

Examenul de urină cuprinde examenul sumar de urină şi examenul în microscopie optică al sedimentului urinar.

#### *A. Examenul sumar de urină*

Examenul sumar al urinii reprezintă o investigaţie biochimică rapidă şi ieftină, indicată la următoarele categorii de pacienţi [3]:

- toţi pacienţii spitalizaţi, indiferent de natura bolii (test screening);
- pacienţii cu risc ridicat de afectare renală (diabetici, hipertensivi, subiecţi cu rude de gradul I cu afecțiuni renale ereditare sau dobândite etc);
- subiecţi aparent sănătoşi din populaţia generală la evaluarea paraclinică anuală.

Recoltarea unui eşantion de urină pentru examenul sumar al urinii se realizează: de preferat din prima urină de dimineaţă (cea mai concentrată) din jetul

mijlociu; din prima urină disponibilă în cazul urgenţelor medico-chirurgicale; prin cateterizare vezicală la pacientul necooperant.

Examenul sumar al urinii cuprinde:

a) examenul macroscopic;
b) examnul fizico-chimic
c) examenul microscopic al sedimentului urinar

***a. Examenul macroscopic al urinii***

Permite aprecierea culorii, mirosului şi turbidităţii urinii.

***Culoarea urinii.*** Urina normală are culoare galbenă, datorită prezenţei pigmentilor fiziologici (urocrom, pigmenţi biliari, urobilină, cantităţi mici de porfirine). [4]

Modificarea culorii urinii:

- urină decolorată până la incoloră în diabet insipid, diabet zaharat dezechilibrat, nefrite interstiţiale cronice, tratament diuretic, aport crescut de lichide, faza poliurică a IRA. [4]
- urina hipercromă:
  - galben şofran până la brun[1]: în icter obstructiv (bilirubină), coloranţi (caroteni, flavone, fenolftalein etc);
  - galben portocaliu [1,5]: icter hemolitic (urobilinogen), aport hidric redus, febră;
  - roşie[5]: hematurie, hemoglobinurie, mioglobinurie, porfirie, medicamente (Rifampicină, Metildopa, Metronidazol, Nitrofurantoin etc) [1], sfeclă roşie [1];
  - alb-tulbure [5]: piurie, cristalurie;
  - verde [1]: biliverdină, medicamente (Amitriptilină, Triamteren), bacterii cromogene (piocianic), coloranţi (Albastru Evans, Albastru de metilen).

***Mirosul urinii proaspăt emise*** este specific şi se datorează acizilor volatili [1,4].

În situaţii fiziologice mirosul urinii poate fi mai accentuat dimineaţa (urina este mai concentrată) sau caracteristic după consum de usturoi, hrean, sparanghel.[1]

Există situaţii patologice în care mirosul urinii poate fi sugestiv pentru diagnostic:

- amoniacal (infecţii urinare, tumori renale) [1, 4]
- putrid (infecţii urinare cu anaerobi) [1]

- de mere putrede (cetoacidoza diabetică, cetoza de inaniţie) [4]
- rânced (hipermetioninemie) [1].

***Transparenţa (turbiditatea) urinii.*** Urina normală proaspăt emisă este limpede şi transparentă (are un luciu caracteristic) [1]. Urina tulbure se poate datora prezenţei în exces de [1,4]: săruri (oxalaţi, uraţi, carbonaţi, fosfaţi etc), hematii, leucocite, germeni microbieni, grăsimi (chilurie), puroi (piurie).

### *b. Examenul fizico-chimic al urinii*

Parametrii fizico-chimici determinaţi prin examenul sumar al urinii sunt: pH-ul urinar, densitatea urinară specifică, proteinuria (semicantitativ), glicozuria, hematuria, nitriţi, leucocituria, corpi cetonici, urobilinogen, bilirubină.

În prezent pentru evaluarea acestor parametri se folosesc pe scară largă metodele colorimetrice rapide cu benzi test (dip-sticks). După introducerea pentru câteva secunde a bandeletei urinare în eşantionul de urină se compară virajul de culoare pentru fiecare element al bandeletei cu o scală etalon.

***pH-ul urinar*** permite evaluarea funcţiei renale de menţinere a homeostaziei acido-bazice, contribuie la diagnosticul tipului de litiază reno-urinară şi studiul cilindrilor urinari (aceştia se dizolvă la pH alcalin) şi la optimizarea efectelor unor medicamente (efect bactericid urinar mai accentuat al aminoglicozidelor la pH urinar alcalin obţinut prin administrarea de bicarbonat de sodiu)[1].

pH- ul urinii variază în mod fiziologic de la 4,5 la 8 [1, 3, 4]. Reacţia urinii este influenţată de dietă (predominant proteică = pH acid; predominant vegetariană = pH alcalin) [4], echilibrul metabolic [1, 4], diverse afecţiuni sau administrarea unor medicamente. [1]

Patologic, pH-ul urinar acid apare în stările de acidoză metabolică (cetoacidoza diabetică etc), asociat litiazei urice, iar pH-ul alcalin în infecţiile urinare cu germeni secretori de urează, după vărsături acide abundente (gastrite, ulcer duodenal) sau asociat litiazei fosfat-amoniaco-magneziană. [4]

***Densitatea urinară*** este determinată de totalitatea particulelor solvite în urină sub formă de constituenţi ionici şi non-ionici (glucoză, uree, creatinină) [1]. Multipli factori influenţează densitatea urinară: volumul de lichide ingerat, pierderile de lichide prin transpiraţie şi scaun, conţinutul în sodiu şi proteine al alimentelor şi de capacitatea de concentrare tubulară, care este redusă în anumite boli. [1, 4]

Limitele extreme ale valorilor normale ale densităţii urinare sunt cuprinse între 1003 (aport excesiv de lichide) şi 1035 (aport extrem de redus lichidian). La

un subiect cu rinichi normali, de regulă scăderea diurezei se asociază cu creşterea densităţii urinare. În mod fiziologic, densitatea urinară la adultul sănătos cu stare de hidratare normală este cuprinsă între 1.015 şi 1.022 [1]. Densitatea urinară de 1010, egală cu cea a plasmei este numită izostenurie, iar valorile sub 1010 sunt numite subizostenurie.

Determinarea densităţii urinare se face cu urodensimetrul la 15 °C. Corecţia valorilor densităţii urinare se face astfel [1, 4]:

- pentru fiecare 3°C în plus peste temperatura de etalonare se adaugă 0,001 la densitatea citită;
- se scade 0,001 din densitatea urinară citită pentru fiecare 3,3 g proteine, 2,5 g glucoză şi 2,2 g cristaloizi (acid uric, acid oxalic, acid fosforic şi sărurile lor)

În condiţii patologice, creşterea densităţii urinare peste 1040 apare în [4]:

- proteinurie masivă (sindrom nefrotic);
- glicozurie masivă;
- după eliminarea substanţei de contrast iodate administrate pentru explorări imagistice (urografie, tomografie computerizată);
- după perfuzie endovenoasă cu dextran;
- după conservarea urinii la frigider.

Reducerea patologică a densităţii urinare se întâlneşte în [4]:

- nefropatii tubulare (prin scăderea capacităţii de concentrare a urinii la nivel tubular); în diabetul insipid densitatea urinară este 1001-1003;
- nefropatii interstiţiale (leziuni tubulare secundare);
- IRA intrinsecă [3]
- stadii avansate ale BCR.

***Proteinuria***

Proteinuria reprezintă excreţia urinară de proteine, rezultat al proceselor de filtrare glomerulară, reabsorbţie şi secreţie tubulară. Proteinuria poate fi:

- tranzitorie (efort fizic intens, boli febrile, infecţie urinară);
- persistentă, când are următoarele semnificaţii:
  - semn de BCR (în nefropatiile interstiţiale şi vasculare nu depăşeşte 1g/zi; în nefropatiile glomerulare este cuprinsă între 1 şi 3 g/zi sau peste 3,5 g/zi, proteinurie nefrotică);

- factor de prognostic major al evoluţiei bolii renale (proteinuria mai mare la debut şi ulterior persistentă creşte riscul de progresie a nefropatiei spre BCR şi de evoluţie spre stadiul 5 al acesteia);
- se asociază cu risc cardiovascular crescut (de morbiditate şi deces prin boli cardiovasculare). [3]

Proteinuria fiziologică este cuprinsă între 30 şi 150mg/zi şi conţine: 40% albumine, 40% proteine tisulare renale şi de tract urogenital, 15% imunoglobuline, 5% alte proteine plasmatice. Se consideră proteinurie patologică o valoare peste 150 mg/zi [3].

Microalbuminuria (30 - 300mg/zi sau 20-200 μg/min) nu este detectată prin metode convenţionale, ci doar prin teste speciale (cel mai folosit fiind Micral Test strip Boehringer). Reprezintă un semn precoce de nefropatie diabetică şi nefroangioscleroză hipertensivă, un marker al disfuncţiei endoteliale şi al riscului cardiovascular crescut. [1]

***Patogenic*** proteinuriile patologice sunt: glomerulare, tubulare, tisulare şi de supraîncărcare (hemoglobinurie, mioglobinurie, proteinuria Bence-Jones).

*Proteinuria glomerulară* este rezultatul creşterii permeabilităţii selective (prin pierderea sarcinilor electrice negative sau leziuni structurale) a membranei bazale glomerulare. Proteinuria glomerulară poate avea valori între 1 şi 3,5g/24 ore în glomerulonefrite şi peste 3,5 g/24 ore în sindromul nefrotic. [6]

Proteinuria este considerată selectivă dacă la electroforeza proteinelor urinare albuminele reprezintă peste 85% din cantitatea totală de proteine urinare, restul fiind siderofilină, $\alpha_2$ - şi β-globuline cu greutate moleculară mică.

Proteinuria este apreciată ca neselectivă dacă apar fracţiuni globulinice cu greutate moleculară mare, inclusiv imunoglobuline, iar albuminele scad sub 85%.

*Proteinuria tubulară* indică o leziune tubulo-interstiţială şi are o valoare sub 1 g/24 ore. Proteinuria tubulară conţine cantităţi mici de albumine (10-20%), predominând $\beta_2$ microglobulina (marker de leziune tubulară), postgama-globulinele şi prealbuminele. [6]

Pentru diferenţierea proteinuriei glomerulare de cea tubulară se calculează raportul dintre $\beta_2$- microglobulină şi albumină care în urina normală este de 200 μg/20 mg. Creşterea disproporţionată a albuminuriei faţă de cea a $\beta_2$- microglobulinei arată că proteinuria este de origine glomerulară. [6]

*Proteinuria tisulară* provine din degradarea celulelor tractului urinar.

*Proteinuriile de supraîncărcare (overflow proteinuria)* apar la creşterea bruscă a concentraţiei serice a unor proteine cu greutate moleculară mică care

filtrează glomerular, depăşesc capacitatea maximă de reabsorbţie tubulară şi apar în urină[7]. Proteinuria Bence-Jones este formată din monomeri şi dimeri ai lanţurilor uşoare K şi λ ale imunoglobulinelor. Aceste proteine cu greutate moleculară mică precipită la 56°C şi se redizolvă la fierberea urinii, apărând în mielomul multiplu (marker), macroglobulinemia Waldenstrom şi mai rar în alte hemopatii maligne. [1]

***Clasificare etiologică a proteinuriei [7]:***

1. Proteinurie glomerulară
   - permanentă: glomerulonefrite primitive, glomerulonefrite secundare (infecţii, medicamente, colagenoze, neoplazii, diabet zaharat etc).
   - intermitentă (tranzitorie): proteinuria de efort; proteinuria ortostatică; proteinuria din bolile febrile; proteinuria de stază (pericardită constrictivă, insuficienţă cardiacă); proteinuria din boli neurologice (hemoragie /traumatism cerebral).
2. Proteinurie tubulară: nefropatii interstiţiale acute şi cronice; tubulopatii.
3. Proteinurie tisulară: cistite; tuberculoza căilor urinare; tumori uro-epiteliale.
4. Proteinurie de supraîncărcare: hemoglobinuria; mioglobinuria; amilazuria; proteinuria Bence Jones.

***Diagnosticul proteinuriei***

Decelarea unei proteinurii obligă la repetarea examenului sumar de urină pentru a stabili dacă este o proteinurie tranzitorie (febră, efort fizic, ortostatism) sau posibil persistentă (mai ales dacă se asociază cu hematurie, leucociturie, cilindrurie).

Pentru determinarea proteinuriei se folosesc în practica clinică:

- metode colorimetrice rapide (dip-stick) semicantitative: urme (0,15-0,3 g/l); + (0,3 g/l); ++ (1 g/l); +++ 2,5-5 g/l; ++++ (peste 10 g/l); metodă grosieră, nu decelează proteinele anormale (Bence Jones)[3];
- proteinuria/24 ore;
- raportul $\frac{\text{albuminurie (mg/dl)}}{\text{creatinină urinară (g/dl)}}$ (ACR) [3, 8]

ACR se foloseşte pentru detecţia şi monitorizarea proteinuriei [8] şi semnifică:

- 30-300 mg/g - microalbuminurie;
- ≥ 300 mg/g – proteinurie clinică.

Explorarea paraclinică a unui pacient cu proteinurie cuprinde examenul sumar al urinii, proteinuria/24 ore, testul Addis, urocultura, electroforeza proteinelor serice, ureea şi creatinina serică, electroforeza proteinelor urinare, evaluarea imagistică renală şi selectiv (în unele proteinurii glomerulare) biopsia renală.

***Glicozuria***

Glicozuria în mod normal este absentă. Glucoza este filtrată la nivel glomerular şi reabsorbită la nivelul tubului proximal prin mecanism activ limitat de o capacitate maximă de transport (Tm glucoză = 325 ± 35mg/min).

Glicozuria însoţită de hiperglicemie apare în diabetul zaharat şi mai rar în hipertiroidie, acromegalie, tumori corticosuprarenale, iar glicozurie fără hiperglicemie se întâlneşte în diabetul renal, sarcină, după administrare iv. de glucoză, intoxicaţii cu morfină, plumb, benzen [4].

***Bilirubina conjugată şi urobilinogenul*** din urină sunt cercetate simultan pentru diagnosticul anemiilor hemolitice, bolilor hepatice şi colestazei (intra- sau extrahepatice). Bilirubina conjugată, fiind hidrosolubilă, apare în urină în icterele colestatice şi hepatocelulare, care dau o culoare verde-brună. Urobilinogenul este eliminat prin urină în cantităţi foarte mici (2-4mg/24 ore) creşte în anemiile hemolitice şi bolile hepatocelulare, în special în hepatitele acute. Reacţii pozitive apar şi în porfirii şi intoxicaţia cu plumb.

***c. Examenul microscopic al sedimentului urinar***

***Celulele epiteliale*** sunt prezente în mod normal în urină, ele provenind din descuamarea constantă a uroteliului, fără a se putea stabili cu exactitate localizarea.

***Leucocitele*** prezente în urină pot avea ca sursă tractul urinar (de la glomerul la uretra proximală), ele fiind de obicei granulocite şi foarte rar limfocite sau monocite. Sedimentul normal conţine până la 5 leucocite pe câmpul microscopic la examenul cu obiectiv mic. Apariţia cilindrilor leucocitari în urinile cu leucociturie importantă atestă originea renală a acesteia, fiind caracteristici nefropatiilor tubulo – interstiţiale.

În sedimentul urinar normal ***hematiile*** sunt absente, acceptându-se prezenţa a 1-2 hematii pe câmpul microscopic la examenul cu obiectiv mic [1].

Hematiile din urină pot proveni din parenchimul renal, papile, căile excretoare superioare sau inferioare sau din afara căilor urinare (tractul genital). Hematuria poate fi de origine glomerulară (peste 80% hematii dismorfe, posibil asociate cu cilindri hematici) sau non-glomerulară (peste 80% hematii izomorfe) [1].

***Cilindrii*** sunt formaţiuni alungite alcătuite din proteine care precipită în lumenul tubilor uriniferi şi formează mulaje ale acestora. Prezenţa cilindrilor în sedimentul urinar (cilindruria) atestă existenţa unei boli renale organice [1,3]:

- c*ilindrii hematici* sunt specifici nefropatiilor glomerulare, când se asociază cu hematii dismorfe şi proteinurie;
- *cilindri leucocitari* se asociază cu leucocituria în nefropatiile tubulo-interstitiale (inclusiv în pielonefrita acută);
- *cilindrii hialini* sunt nespecifici, fiind prezenţi atât în urina normală cât şi în numeroase nefropatii;
- *cilindrii granuloşi* pot fi întâlniţi în necroza tubulară acută, glomerulopatii sau nefropatii tubulo-interstiţiale.

***Cristaluria*** reprezintă dovada eliminării prin urină a unor substanţe organice sau anorganice cristalizabile, dar unele pot rămâne şi în stare amorfă. În mod normal urina conţine săruri de calciu, oxalaţi, fosfaţi, acid uric şi uraţi, menţinerea lor în stare solubilă depinzând de mai mulţi factori. În sedimentul urinar normal apar câteva cristale de uraţi, oxalaţi, fosfat de calciu sau amoniaco–magnezian.

### *B. Examenul microscopic cantitativ al urinii*

Permite evaluarea cantitativă a leucocituriei, hematuriei dintr-un eşantion din a doua urină matinală. Se folosesc două metode:

- proba Addis – Hamburger:
  - hematii sub 1000/min
  - leucocite sub 2000/min.
- proba Stansfild – Webb (mai precisă):
  - hematii sub 5/mmc
  - leucocite sub 10/mmc.

### *Ionograma urinară* [1, 3]

Efectuarea ionogramei urinare este utilă pentru aprecierea capacităţii de intervenţie a rinichiului în menţinerea balanţei hidroelectrolitice a organismului, dar valorile sunt influenţate şi de aport, nivelul plasmatic şi o serie de factori hormonali.

Determinarea natriuriei (Na urinar = 150-220 µmol/24ore) este utilă în special pentru calculul unor indici urinari care contrubuie la diferenţierea IRA de cauză funcţională (prerenală) de cea intrinsecă.

Reducerea natriuriei se constată în:

- IRA funcţională, sindrom nefrotic, sindrom hepato-renal, insuficienţă cardiacă;
- dietă hiposodată severă, vărsături, diaree;
- BCR în stadiu avansat.

Creşterea natriuriei se întâlneşte în:

- aport crescut de Na;
- IRA în fază poliurică;
- nefropatii tubulo-interstiţiale cu pierdere de sare;
- nefropatii tubulare cronice (sindrom Bartter, sindrom Fanconi etc)
- sindromul secreţiei inadecvate de ADH
- alcaloza metabolică, cetoacidoză
- intoxicaţie cu apă.

Determinarea kaliuriei (K urinar = 30-100µmol/24 ore) este utilă în special la pacienţii cu hipo/hiperpotasemie, dar şi pentru evaluarea unor nefropatii.

Kaliuria redusă se constată în:

- boala Addison;
- abuz de laxative,
- vărsături, diaree, fistule
- nefropatii cu oligurie.

Kaliuria crescută se întâlneşte în:

- IRA în fază poliurică;
- nefropatii tubulo-interstiţiale;
- nefropatii tubulare cronice (sindrom Bartter, sindrom Fanconi etc)
- hiperaldosteronism, sindrom Cushing, diabet zaharat;
- tratament cu glucocorticoizi, diuretice, aminoglicozide, ACTH.

### *Substanțele azotate neproteice urinare (ureea, creatinina, acidul uric)*

Sunt produşii finali ai metabolismului proteic care sunt excretaţi prin urină. Dozarea acestora în ser şi urină stă la baza explorării funcţionale renale. Ureea urinară se dozează în urina din 24 de ore, valorile normale situându-se între 20 - 40g. Valoarea creatininuriei în 24 de ore este între 0,75 şi 2g, creşteri semnificative înregistrându-se în miozite şi miastenia gravis. Uricozuria normală este de 0,5 - 1g/24 ore, valoarea fiind dependentă de aportul alimentar în purine, sinteza endogenă de acid uric, uricoliză şi mecanismele renale de filtrare, reabsorbţie şi secreţie tubulară.

***Corpii cetonici în urină.*** Apar în diabetul zaharat dezechilibrat, cu cetoacidoză şi rar după un post prelungit, efort fizic mare sau vărsături incoercibile.

***Porfirinele în urină.*** Se întâlnesc în porfiriile ereditare sau toxice (intoxicaţia cu plumb, hidrocarburi policlorate etc.) şi uneori în cirozele hepatice.

***Hemoglobinuria şi hemosiderinuria.*** Prezenţa lor în urină dovedeşte existenţa unei hemolize intravasculare.

***Enzimele urinare*** pot fi utile pentru diagnosticarea unor boli renale [1, 9]:

- β – N acetilglucozaminidaza (β-NAG) este un marker al disfuncţiei tubului proximal, creşterea concentraţiei urinare fiind prezentă în perioada post transplant renal (efect nefrotoxic al Ciclosporinei) sau în rejetul acut al grefei renale;
- alanin - aminopeptidaza (AAP) provine din celulele epiteliale ale tubului proximal, creşterea concentraţiei sale urinare fiind întâlnită, fără să fie specifică, în necroza tubulară, rejetul acut al grefei renale, glomerulonefrite acute.

### *Explorarea bacteriologică a urinii*

Bacteriuria este semnificativă dacă numărul germenilor este egal sau mai mare de 100000/ml urină. După însămânţarea pe diverse medii şi identificarea germenilor se efectuează antibiograma, pe baza căreia se va conduce tratamentul.

### *Examene biochimice serice*

#### *Ureea serică*

Este produsul final al metabolismului proteinelor la nivel hepatic, prin ciclul ureogenetic (Krebs-Henseleit). Din 100 g de proteine catabolizate rezultă

aproximativ 35g uree. De-a lungul nefronului urecea filtrează glomerular, se reabsoarbe şi se secretă la nivel tubular.

Urecea serică (valori normale 10-50mg/dl) creşte în caz de disfuncţie renală (IRA sau BCR). Nivelul urecei serice este însă influenţat de numeroşi factori extrarenali:

- valori crescute ale urecei serice se întâlnesc în: stări cu catabolism crescut (infecţii, traumatisme), după aport proteic crescut, hiperbilirubinemie, hiperlipemie, hemoglobinemie;
- nivele reduse ale urecei în ser apar în boli hepatice severe, dietă săracă în proteine, mixedem.

*Creatinina serică*

***Creatinina serică*** (valori normale la bărbaţi 0,8- 1,2 mg/dl, iar la femei 0,6-1 mg/dl) depinde de sexul, vârsta, suprafaţa corporală, masa musculară a pacientului (producţia de creatină) şi rata filtrării glomerulare (excreţia de creatinină).

Creatinina serică creşte în:

- IRA
- BCR
- rabdomioliză
- acromegalie

Creatinina serică este un marker imperfect al RFG:

- nu permite identificarea formelor uşoare de IRA şi BCR în stadiile 1 şi 2;
- nu permite diferenţierea IRA de cauză prerenală de IRA intrinsecă (prin necroză tubulară acută/glomerulonefrită acută severă etc);
- în nefropatia lupică coexistă injurie renală parenchimatoasă severă cu RFG păstrată şi creatinină serică normală;
- creşterea peste limita superioară a „normalului" a creatininei serice se produce doar la reducerea cu peste 50% a ratei de filtrare glomerulară, de aceea este necesară estimarea ratei de filtrare glomerulară prin clearance-ul la creatinină, prezentată la subcapitolul de evaluare funcţională renală.

Raportul normal între valorile ureei serice şi creatininei serice este 30:1 şi creşte mult în IRA funcţională şi stări hipercatabolice.

*Ionograma serică*

Determinarea principalilor ioni serici este necesară în special în evaluarea disfuncţiei renale (IRA sau BCR), tulburările electrolitice severe având risc vital, dar şi în HTA secundară [3].

***Tabelul 3.1:*** *Valorile normale ale ionilor serici*

| Ion seric | Valori normale |
|---|---|
| Na+ | 135-145 mEq/l |
| K+ | 3,5-5 mEq/l |
| Ca ++ | 4,5-5 mEq/l (9-10 mg/dl) |
| P | 2,6-4,5 mg/dl |

### *Teste imunologice în bolile renale*

Permit depistarea unor anomalii ale imunităţii umorale la pacienţii cu unele nefropatii glomerulare primitive sau secundare [3]:

- *diminuarea fracţiei $C_3$ a complementului seric* (glomerulonefrită acută postinfecţioasă, nefropatie lupică, glomerulonefrită membrano-proliferativă) [6];
- crioglobuline serice;
- *imunoelectroforeza proteinelor serice (Ig G, Ig A şi Ig M)* utile pentru diagnosticul nefropatiei cu Ig A şi al paraproteinemiilor;
- auto-anticorpi:
  - anticorpi antimembrană bazală glomerulară în sindromul Goodpasture;
  - anticorpi anti ADN dublu catenar în lupus eritematos sistemic;
  - anticorpi antiSm în sclerodermie;
  - anticorpi anti RNP în sindromul Sharp;
  - anticorpi c-ANCA în granulomatoza Wegener;
  - anticorpi p-ANCA în poliangeita microscopică.

## Explorarea funcţională renală [1]

### *Explorarea ratei de filtrare glomerulară (RFG)*

Se realizează în mod obişnuit prin *clearance-ul creatininei endogene*. În practica clinică se estimează RFG prin două metode [3, 8]:

Formula Cockroft-Gault:

RFG (ml/min/1,73m$^2$ suprafaţa corporală) = $\frac{\text{140 - vârsta (ani) x greutatea (kg)}}{\text{72 x creatinina serică(mg/dl)}}$

La femei se înmulţeşte cu 0,85.

Formula Cockroft-Gault are acurateţe redusă la obezi, la subiecţi de peste 70 ani, la subiecţi cu RFG normală şi la pacienţi cu transplant renal.

Formula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) permite o estimare mai precisă a RFG cu ajutorul următoarei formule:.

RFG (ml/min/1,73m$^2$) = 186 x (creatinina serică în mmol/l /88.4) -1,154) x vârsta (ani) – 0,203) x 0,742 pentru sexul feminin x 1,21 pentru afro-americani.

Valorile normale medii ale RFG sunt de 120-130ml/min, iar cele corectate în funcţie de suprafaţa corporală şi sex sunt la bărbat 135 ± 35ml/min, iar la femeie 115 ± 25ml/min. Informaţii similare sunt aduse de clearance-ul inulinei sau manitolului, care sunt administrate intravenos.

### *Măsurarea fluxului plasmatic renal*

Se realizează prin *clearance-ul acidului paraamino-hipuric* (PAH) substanţă care, la o concentraţie de 10mg/dl se elimină complet prin rinichi la un singur pasaj circulator. Valoarea normală medie este de 600ml/min (650±160ml/min la bărbat şi 590 ± 150ml/min la femeie), dar se consideră sigur patologice nivelele sub 400ml/min.

### *Fluxul sanguin renal*

Se deduce din raportul dintre clearance-ul PAH şi hematocrit, valoarea normală fiind 1200ml/min.

### *Fracţia filtrată*

Se calculează raportând filtratul glomerular (clearance-ul creatininei endogene) la fluxul plasmatic renal (clearance-uI PAH), valoarea normală fiind de 20% (19,3±3,7%).

### *Explorarea reabsorbţiei tubulare*

Se realizează în mod curent prin determinarea *transportului maxim al glucozei* (TmG) ştiut fiind faptul că tubii renali nu pot reabsorbi într-un minut decât o cantitate limitată de glucoză. Valorile normale ale TmG sunt 323 ± 64 mg/min la bărbat şi 375 ± 80 mg/min la femeie.

### *Explorarea excreției tubulare*

Se face prin determinarea *transportului maxim al acidului paraaminohipuric* (TmPAH), după realizarea unei concentraţii plasmatice mai mare de 0,20 g/l. Cifra medie normală este 65,5 mg/min, cu limite între 50-80 mg/min.

### *Explorarea mecanismului de diluție și de concentrare a urinii*

Se poate face prin măsurarea variaţiilor densităţii la fiecare micţiune timp de 24 de ore. Proba de concentraţie şi diluţie Volhard are valoare istorică, deoarece supune pacientul la eforturi funcţionale greu de suportat, motiv pentru care a căzut în desuetitudine.

### *Clearance-ul osmolar al apei*

Poate fi calculat ca orice alt clearance, plecând de la osmolaritatea plasmatică, osmolaritatea urinară şi debitul urinar pe minut, valorile normale pentru diluţie sunt de 13-18 ml/min şi pentru concentraţie de 5 ml/min.

### *Explorarea mecanismului de acidifiere a urinii*

Se realizează prin probe care permit disocierea factorilor componenţi de economisire a bazelor fixe şi anume:

- reabsorbţia bicarbonatului: proba perfuziei cu bicarbonat de sodiu;
- secretia tubulară de H+ sub forma aciditătii titrabile + amoniogeneza: testul de acidifiere provocată cu clorură de amoniu (NH4Cl);
- activitatea anhidrazei carbonice: proba cu acetazalamidă.

### *Clearance-ul ureei*

Este o metodă de apreciere a valorii funcţionale a rinichilor, deoarece ureea este ultrafiltrată şi ulterior reabsorbită şi secretată. Clearance-ul ureei este de 75 ml/min, valorile sub 50 ml/min fiind sigur patologice.

### *Sistemul renină-angiotensină-aldosteron*

Are un rol major în reglarea homeostaziei volumului sangvin, a balanţei sodiului, potasiului şi a rezistenţelor vasculare. Activitatea reninei plasmatice în condiţii de dietă cu conţinut normal de sodiu (100-140mEq/l) are valori normale de 0,9 - 2,0ng/ml/oră în decubit şi între 2,0 - 5,0 ng/ml/oră în ortostatism.

# Explorarea imagistică a pacientului renal

## *Ecografia renală*

A devenit un examen de rutină prin care se pot aprecia [3]:

- prezenţa, poziţia, conturul şi dimensiunile rinichilor în axul lung (normal peste 10cm la adult);
- indicele parenchimatos (normal >15 mm) şi ecogenitatea parenchimului;
- eventuala prezenţă a hidronefrozei sau /şi litiazei reno-vezicale;
- examinarea transabdominală sau transrectală a prostatei la bărbat (hipertrofie benignă/malignă);
- permite ghidarea biopsiei renale.

## *Ecografia Doppler a vaselor renale*

Permite depistarea modificărilor vasculare renale: stenoză de arteră renală, tromboza de venă renală.

## *Urografia intravenoasă*

Permite un studiu funcţional şi morfologic al aparatului reno-urinar, evidenţiind secreţia şi excreţia renală, topografia, dimensiunile rinichilor, formaţiuni renale, calcificări intraparenchimatoase, starea sistemului pielo - ureteral, a vezicii şi a dinamicii micţionale. Este contraindicată în caz de alergie la substanţe de contrast iodate, sarcină în primul trimestru şi disfuncţie renală (IRA sau BCR) [1, 3].

## *Tomografia computerizată*

Realizează imagini radiologice sub forma unor secţiuni prin corp, cu sau fără injectarea unor substanţe de contrast, prin care se pot vizualiza mase renale parenchimatoase solide (carcinom, abces, metastaze, limfom, infarct renal etc) sau formaţiuni lichidiene (chiste, hidronefroză, rinichi polichistici, etc), situaţia structurilor perirenale (posttraumatic), evaluarea funcţionalităţii renale, staza şi defectele primare de umplere evidenţiate urografic, evaluarea glandelor suprarenale (în HTA secundară, tumori) [1, 3].

### *Rezonanţa magnetică nucleară*

Este o metodă neinvazivă de explorare, care nu necesită administrarea unor substanţe de contrast şi nu depinde de expunerea la radiaţii ionizante. Principalele indicaţii sunt: evaluarea tumorilor (renale, prostatice, vezicale, suprarenale) [1, 3] obstacolele urinare (hidronefroza) [1], evaluarea vasculară renală (stenoza de artera renală; tromboza de venă renală) [3] şi evaluarea grefei renale (rejet, hematocel, limfocel) [1].

### *Explorarea radioizotopică*

Prin injectarea unui radioizotop şi urmărirea excreţiei sale renale furnizează informaţii funcţionale şi topografice asupra rinichiului. Este metoda de ales la pacienţii la care substanţele de contrast sunt contraindicate şi se suspectează o diferenţă funcţională între cei doi rinichi[3]. Pentru determinarea fluxului plasmatic renal se folosesc produse asemănătoare PAH marcate cu $I^{131}$, cel mai folosit fiind Hypuranul.

*Scintigrafia renală statică* se realizează cu produse marcate de obicei cu Tc-$99^{m}$DTPA, permiţând evidenţierea modificărilor de formă, dimensiuni, omogenitate şi topografie ale rinichilor. Cel mai bine se evidenţiază formaţiunile înlocuitoare de parenchim (tumori, chisturi, abcese) care dau deficite de captare, limita inferioară fiind de aproximativ 20mm.

*Angioscintigrafia* permite evaluarea cantitativă a perfuziei renale folosind Tc-$99^{m}$DTPA, fiind utilă pentru diagnosticul stenozei de arteră renală în absenţa metodelor moderne de diagnostic (ecografie Doppler, angiografie renală, RMN) [3]. Permite diferenţierea regiunilor avasculare reci, nefixante (chiste, abcese, hematoame) de cele cu vascularizaţie normală sau crescută (carcinoame renale, malformaţii arterio-venoase) [1].

### *Uretero - pielografia ascendentă*

Şi-a redus foarte mult utilitatea deoarece necesită manevre endoscopice care comportă o serie de riscuri. Singura indicaţie care ar mai putea fi reţinută este delimitarea precisă a unei formaţiuni obstructive de tract urinar.

### *Arteriografia renală*

Este indicată pentru diagnosticul hipertensiunii arteriale renovasculare (standard de aur în diagnosticul stenozei de arteră renală), tumorilor renale, traumatismelor şi pentru evaluarea pretransplant a vascularizaţiei renale la potenţialii donori vii de grefă renală [1, 3].

### *Flebografia renală selectivă*

Se realizează prin cateterizarea venelor renale şi injectarea retrogradă a substanţei de contrast. Indicaţiile sunt restrânse la diagnosticul malformaţiilor venoase şi tromboza venelor renale.

## Biopsia renală

Este o investigaţie morfologică invazivă a rinichiului, care permite un diagnostic precis al nefropatiilor, în special glomerulare.

Indicaţiile biopsiei renale [3,10]:

- sindromul nefrotic la adult;
- suspiciune de glomerulonefrită rapid progresivă (urgenţă nefrologică);
- injurie renală acută considerată a fi cauzată iniţial de necroză tubulară acută, la care retenţia azotată persistă după 3 săptămâni;
- disfuncţie renală de cauză neprecizată la pacient cu dimensiuni imagistice renale normale.

Contraindicaţiile biopsiei renale sunt următoarele[1,3]: rinichi unic morfologic (congenital/chirurgical) sau funcţional; rinichi ectopici; malformaţii renale; diateza hemoragică necorectată; tumoră renală; BCR în stadiu avansat (4 sau 5).

Valoarea metodei a crescut odată cu introducerea tehnicilor de citochimie, imunofluorescenţă şi microscopie electronică. Prin imunohistochimie se pun în evidenţă depozitele de imunoglobuline, intervenţia complementului şi se pot depista şi localiza antigenele prin anticorpi specifici cunoscuţi, marcarea făcându-se cu substanţe fluorescente (izotiocianat de fluoresceină) în lumina ultravioletă sau izotopi radioactivi [1].

### *Bibliografie*


1. **Moţa E.** Explorarea nefro-urinară în *Semiologie nefrologică*. Editura Medicală Universitară Craiova 2005: 33-133.
2. **Boloşiu HD.** Aparatul urinar în S*emiologie Medicală*. Editura Medex Cluj 1998: 168-196.
3. **Covic A. Covic M, Segall L.** Investigaţii paraclinice la pacientul cu boală renală în *Manual de nefrologie*. Editura Polirom Iaşi 2007: 41-76.
4. **Ciocâlteu A, Ene V, Aron G.** Semiologia bolilor renale şi ale tractului urinar în *Tratat de nefrologie (sub redactia Ciocâlteu Alexandru)*. Editura Naţional Bucureşti 2006: 213-284.
5. **Romoşan I.** Metodele şi elementele diagnosticului în nefrologie în *Rinichiul Ghid de diagnostic şi terapeutic*. Editura Medicală, Bucureşti 1999: 33-70.

6. **Matei I.** Bolile glomerulare în *Medicină internă volumul IV. Bolile aparatului renal.* (sub redacţia Gherasim L). Editura Medicală Bucureşti 2003: 35-142.

7. **Ursea N.** Proteinuria în *Esenţialul în Nefrologie*. Editura Fundaţia Română a Rinichiului. 2000: 142-146.

8. **Steddon S, Ashman N, Chesser A, Cunningham J.** Proteinuria in *Oxford Handbook of Nephrology and Hypertension*. Oxford University Press 2006: 18-19.

9. **Ursea N.** Examenul de urină în *Tratat de Nefrologie*, vol. I. Editura Fundaţia Română a Rinichiului. 2006: 603-674.

10. **Greenberg A şi colab**, Chronic Kidney disease and its therapy in *Primer on Kidney* disease, 5th Edition. Ed. Saunders 2008: 421-542

# CAPITOLUL 4 - NEFROPATII GLOMERULARE

*SORIN IOAN ZAHARIE, CRISTINA MARIANA VĂDUVA, CORINA MIHAELA GRĂUNŢANU, MARY - ELENA DENA, NATALIA ISTRATE, EUGEN MOŢA*

## *Definiţie*

Nefropatiile glomerulare sunt afecţiuni ale parenchimului renal, cu etiologie variată, plurifactorială sau necunoscută, produse prin mecanisme predominant imunologice, caracterizate histopatologic prin leziuni iniţiale predominant glomerulare.

***Nomenclatură***

Termenul de "boli glomerulare" utilizat în tratatele de nefrologie (în engleză "glomerular diseases") cuprinde toate afecţiunile glomerulare acute, subacute sau cronice. Metoda considerată *"standard de aur"* pentru diagnosticul cert de boală glomerulară este biopsia renală, utilizată selectiv în practica nefrologică [1].

Termenul de "glomerulonefrită", larg utilizat în practica clinică, presupune existenţa proliferării celulare (endotelială, epitelială, mezangială) pe fragmentele de parenchim renal recoltate prin biopsie renală. Pentru bolile glomerulare care nu prezintă leziuni proliferative celulare se utilizează termenul de "glomerulopatie" [2].

În continuare vom folosi termenul generic de "nefropatie glomerulară" pentru bolile glomerulare acute, subacute sau cronice prezentate în acest capitol.

## *Clasificarea nefropatiilor glomerulare (NG).*

Până în prezent nu există o clasificare unanim acceptată a NG, eşecul tentativelor de clasificare datorându-se existenţei unor discordanţe între tabloul clinico-biologic variat pe de o parte şi substratul histologic (cunoscut doar la unii pacienţi, la care este indicată biopsia renală) şi etiologie (necunoscută sau plurifactorială). O posibilă explicaţie a acestor neconcordanţe ar fi răspunsul imun diferit de la individ la individ, condiţionat de factori multipli [1]. Pe de o parte există variate forme clinico-evolutive de NG cauzate de un anumit agent etiologic. Pe de altă parte de multe ori diagnosticul de NG se formulează pe date clinice, biologice și imagistice, fără a cunoaste modificările histologice, care pot îmbrăca tipuri histologice diferite pentru același factor etiologic.

Aceste clasificări variază în raport cu criteriul folosit:

*I. Clasificare etiologică* [2,3]

1. NG primitive (idiopatice)

2. NG secundare (infecţioase, toxice, metabolice, autoimune, disproteinemii, neoplazii, boli ereditare)

*II. Clasificare evolutivă* [3]

1. NG acute
2. NG subacute (rapid progresive)
3. NG cronice.

*III. Clasificare histologică* [2,3]

A. NG proliferative (glomerulonefrite):
1. GN proliferative mezangiale
2. GN proliferativă extracapilară (rapid progresivă)
3. GN membrano-proliferative (tip I, tip II)

B. NG neproliferative (glomerulopatii):
- glomerulopatia cu leziuni minime (GLM)
- glomeruloscleroza focală şi segmentară (GSFS)
- nefropatia membranoasă (NM)
- glomeruloscleroza diabetică
- glomerulopatii ereditare: sindromul Alport, boala Fabry
- boala membranelor bazale subţiri (hematuria benignă familială)
- glomerulopatii fibrilare şi imunotactoide.

*IV. Clasificare complexă (etiologică, morfologică şi evolutivă)* [1]

1. Glomerulonefrite acute

a) Difuze:
- poststreptococică
- infecţioase nestreptococică
- virotice
- toxic-alergice

b) Focale şi segmentare

2. Glomerulonefrite subacute (maligne, rapid progresive)

3. Glomerulonefrite cronice

a) Primitive:
- Nefropatii glomerulare cu leziuni minime

- GN proliferativă mezangială
- GN membranoasă (extramembranoasă)
- GN membrano (parieto)- proliferativă:
- Tip I–Depozite endomembranoase
- Tip II- Bazalopatii
- Glomeruloscleroza focală şi segmentară
- GN proliferativă endocapilară
- GN fibrilare şi imunotactoide
- Glomerulopatia lipoproteică
- GN C1q
- GN inclasabile

b) Secundare:

GNCS infecţioasa:

GN de şunt

GNCS bolilor generale:

- nefropatia diabetică
- amiloidoza renală
- nefropatia lupică
- nefropatia din PAN
- nefropatia din Purpura Henoch- Schőnlein
- nefropatia din endocardita lentă
- sindromul Wegener
- nefropatia din endocardita bacteriană

Nefropatia gravidică

Sindromul Moschowitz

Sindromul hemolitic- uremic

Nefropatia din bolile ereditare

Alte nefropatii glomerulare secundare [2]

## Glomerulonefrite acute

***Definiţie.*** Glomerulonefritele acute (GNA) reprezintă un grup de afecţiuni cu etiologie variată, caracterizate anatomo-patologic prin proliferare difuză sau localizată a celulelor endoteliale, mezangiale şi epiteliale, cu depozite de Ig, complement şi fibrină la nivelul MBG, care se manifestă clinic prin sindrom nefritic acut (oligurie, hematurie, proteinurie, cilindri hematici, edeme ale membrelor inferioare, HTA).[1]

***Etiologie.*** Cauzele GNA sunt prezentate în **Tabelul 4.1**.

***Tabelul 4.1.*** *Cauze de glomerulonefrită acută (adaptat după Glassock)* [5]

| **A. Cauze infecţioase** | ***Alţi agenţi infecţioşi*** |
|---|---|
| *Bacteriene:* | Rickettsia, fungi |
| Glomerulonefrita poststreptococică | B. Boli sistemice |
| GN postinfecţioase nestreptococice | Lupus eritematos diseminat |
| *Virale* | Vasculite |
| Hepatită B | Sindrom Goodpasture |
| Rujeolă, varicelă | Microangiopatii trombotice |
| Infecţie cu citomegalovirus | C. GN primitive |
| Mononucleoză infecţioasă | GN membranoprolife/rativă |
| Infecţie cu virus Coxackie sau Echo | GN cu depozite mezangiale IgA |
| *Parazitare* | D. Diverse |
| Malarie, toxoplasmoză | Sindrom Guillain- Barre |
| Schistosomiază, filarioză | Boala serului, vaccin DTP |

## Glomerulonefrita acută poststreptococică

***Etiologie.*** GNA poststreptococică este produsă de streptococul β hemolitic din grupa A, tipurile nefritigene (mai ales tipul 12).[3,6] Localizările cele mai frecvente ale infecţiei streptococice sunt: amigdale, rinofaringe, căile aeriene superioare, urechea medie, sinusurile paranazale, tegumente. [1]

***Patogenie.*** GNA poststreprococică are la bază mecanisme imune. Mecanismul intim al leziunilor renale este reacţia antigen – anticorp, cu fixare de complement care are loc la nivelul capilarelor sau MBG, cu consecinţe multiple: acţiune toxică asupra enzimelor, blocajul capilarelor glomerulare, coagulare intravasculară, eliberare de histamină, acetilcolină, serotonină [6].

Dată fiind similitudinea antigenică dintre antigenele din membrana celulară a streptococului şi MBG, în producerea bolii intervin fenomene autoimune. Antigenul care conferă streptococului capacitatea nefritigenă nu este încă precizat. În prezent se incriminează antigene care au fost izolate din streptococii de tip nefritigen cu o mare afinitate pentru glomeruli: zymogenul şi proteina M.[7] În GNA, se pot forma complexe imune circulante (CIC) şi complexe imune in situ. CIC se formează în circulaţie şi se depun la nivelul glomerulului. În producerea leziunilor glomerulare intervine şi sistemul complementar. Activarea complementului se poate produce pe cale clasică şi pe cale alternă sau lectinică. [8]

Mecanismele imunităţii celulare participă la producerea GNA prin intermediul monocitelor, polimorfonuclearelor şi a sistemului limfocitar. Au fost incriminate fenomene autoimune, limfocitele prezentând o reactivitate celulară importantă atât faţă de antigenele streptococice, cât şi faţă de antigenele alterate ale membranei bazale.

În producerea GNA intervin o serie de mediatori care participă la procesul inflamator. Aceştia sunt produşi de către celulele rezidente glomerulare şi de celulele imune care infiltrează glomerulii.[7]

Antigenul infecţios ar detetermina formarea unui anticorp cu specificitate încrucişată ce reacţionează cu antigenele streptococului şi cu antigene proprii ale glomerulului realizând progresia bolii prin *mecanisme autoimune*. Proteina M a streptococului poate acţiona ca un superantigen în inducerea GNA poststreptococice[7]. În cursul infecţiei streptococice se formează anticorpi faţă de antigenele streptococului. Unii sunt îndreptaţi împotriva constituienţilor externi ca streptolizina O, DNA-B hialuronidază, streptokinaza care sunt utilizaţi în scop diagnostic. Anticorpii faţă de proteina M a streptococului determină o imunitate de durată. Unii anticorpi antistreptococici ar putea desfăşura o *acţiune toxică directă* la nivelul glomerulului.

*Susceptibilitatea genetică* pentru GNA este susţinută şi de prezenţa bolii la mai mulţi membrii ai unei familii. Studiul asocierii GNA cu unele antigene ale complexului major de histocompatibilitate nu a relevat date concludente.[5]

***Anatomie patologică***

*Macroscopic.* Rinichii apar măriţi de volum, congestionaţi, greutatea lor fiind cu 50 % mai mare. Suprafaţa renală este netedă, iar cortexul edematiat.

*Microscopia optică* evidenţiază glomeruli măriţi de volum, proliferarea celulelor endocapilare (endotelială şi mezangială), infiltatre cu polimorfonucleare, depozite de fibrină (humps) pe versantul extern al MBG.

*Microscopia electronică* evidenţiază proliferarea celulelor glomerulare şi depozite electrono-dense în spaţiul subepitelial şi în mezangiu.

*Imunofluorescenţa* evidenţiază în mod constant C3 şi IgG sub formă granulară, subepitalial, de-a lungul MBG.[6]

Indicaţiile biopsiei renale în GNA (Cameron):

- GNA cu oligurie sau anurie
- GNA cu IRA care nu revine la normal în 4 săptămâni
- Persistenţa HTA pentru o perioadă mai mare de 4 săptămâni
- Persistenţa unui sindrom nefrotic pentru o perioadă mai mare de 4 săptămâni
- Absenţa normalizării valorilor complementului seric după 8 săptămâni [5]

***Manifestări clinice***

Simptomatologia GNA parcurge evolutiv 3 perioade:

1. *Debutul bolii* – în 2/3 din cazuri se face printr-o infecţie acută la nivelul căilor aeriene superioare: amigdalite, otite, sinuzite, laringite, bronşite. Mai rar tabloul clinic este al unei scarlatine sau reumatism articular acut.
2. *Faza de latenţă* - are durată variabilă, este dominată de astenie şi este urmată de debutul real al bolii caracterizat prin: durere lombară, edeme faciale şi gambiere, febră, frison, oligurie cu urini hematurice [1]
3. *Perioada de stare* se caracterizează prin prezenţa unui sindrom nefritic acut ce cuprinde:
   - sindromul edematos - edem alb, moale, pufos, nedureros, localizat iniţial la pleoape faţă şi maleole pentru ca treptat să se generalizeze.
   - sindromul urinar – caracterizat prin:
   - oligurie
   - hematurie – elementul cel mai caracteristic al GNA, ce determină culoarea roşie - brună a urinii
   - densitatea urinară crescută
   - leucocituria inferioară hematuriei
   - proteinuria – cel mai fidel semn de leziune glomerulară.
   - cilindruria – cilindri hialini, epiteliali, granuloşi, hematici
   - eliminare urinară $Na^+$, $Cl^-$, $K^+$
   - sindromul cardio-vascular – se caracterizează prin apariţia HTA, care explică simptomatologia cerebrală caracterizată prin cefalee, vertij, acufene, fosfene.
   - sindromul de injurie renală acută (azotemic)
   - sindromul infecţios – se manifestă prin subfebrilitate sau febră, astenie marcată, anorexie, alterarea stării generale.[6]

***Examene paraclinice***

*Date biologice care pledeaza pentru infecţia streptococică:*

- cultura din exudatul faringian permite decelarea streptococului β hemolitic
- titrul ASLO poate creşte la 3-4 săptămâni
- testul antistreptozim pozitiv (test calitativ faţă de mai mulţi antigeni streptococici: streptolizina O, streptokinaza, DNA-aza, hialuronidaza) [5]

- alte teste efectuate în laboratoare ultraspecializate: anticorpi faţă de proteinaza cationică, anticorpi faţă de proteina M, care asigură o imunitate specifică şi sunt prezenţi în ser pe o perioadă de mai mulţi ani, anticorpi faţă de gliceraldehid-fosfat dehidrogenaza.[7]

Date biologice care evidenţiază un sindrom inflamator nespecific:

- fibrinogen crescut,
- proteina C reactivă crescută
- VSH crescut.

Date biologice care indică participarea mecanismelor imune:

- CIC crescute
- $C_3$ scăzut, mai rar scad C1q, $C_2$, $C_4$ şi properdina.
- scăderea activităţii hemolitice a serului
- crioglobuline de tipul anticorpilor faţă de NAPR- receptorul plasminei asociat nefritei.
- reacţia latex poate evidenţia factorul reumatoid.[3]

***Alte date biologice sangvine:***

- anemie: discretă, datorată în special hemodiluţiei
- tulburări de coagulare: fibrinogen şi produşii de degradare ai fibrinei crescuţi
- tablou biologic de sindrom nefrotic, în unele cazuri hipoproteinemie,
- hipoalbuminemie, hiper α2 globulinemie, dislipidemie cu creşterea colesterolului şi a trigliceridelor
- tulburări hidroelectrolitice: hiponatremie de diluţie, hiperpotasemie, iar la cazurile cu IRA apare acidoza metabolică

***Sindrom biologic urinar***

- hematurie glomerulară (cu hematii dismorfe) microscopică, rar hematurie macroscopică
- proteinurie moderată de tip glomerular, de obicei de 1-2 grame/24 h. Rareori proteinuria este nefrotică (>3,5 g/24 ore)
- cilindrurie: cilindrii hialini şi hematici
- produşii de degradare ai fibrinei pot fi evidenţiaţi în urină[5]

Probele funcţionale renale pot fi normale sau alterate.

Proba de concentraţie are valori normale deoarece afectarea tubulointerstiţială nu este semnificativă în GNA. Uneori apare afectare funcţională renală importantă consecinţa injuriei renale acute.

Examene paraclinice:

- Ecografia evidentiază rinichi măriţi de volum cu lărgirea zonei parenchimatoase, care este uşor hipoecogenă.
- Urografie: rinichi măriţi de volum bilateral, uneori vizibili şi pe radiografia renală simplă.[2]

***Forme clinice***

a) După simptomatologie

– cu sindrom nefritic acut tipic;

- cu sindrom nefritic acut atipic

- formă oligoanurică benignă

- formă anurică malignă;

- formă completă – sunt prezente sindroamele: urinar, edemator, azotemic, cardiovascular;

- formă incompletă – oligosimptomatică sau nonsimptomatică;

b) După gravitate:

- frustă

- uşoară

- medie

- gravă

- letală

c) După evoluţie:

- forme cu vindecare rapidă (6 săptămâni – 3 luni);

- forme cu vindecare lentă (3-6 luni);

- forme prelungite (ajung la vindecare în 2-3 ani);

- forme cronicizate;

d) După vârstă:

- GNA a sugarului

- GNA a copilului şi adolescentului

- GNA a adultului

- GNA a vârstnicilor

Diagnosticul pozitiv se formulează pe baza tabloului clinic şi a datelor paraclinice:

- sindrom nefritic acut tipic sau atipic

●infecţia microbiană (mai frecvent streptococică) care precede cu 10-21 de zile apariţia sindromului nefritic acut

- edem nefritic
- oligurie
- hipertensiune arterială
- hematurie microscopică şi mai rar macroscopică
- proteinurie
- sindrom biologic inflamator nespecific
- evidenţierea infecţiei streptococice prin exudat faringian sau culturi recoltate de la nivelul unui focar infecţios cu altă localizare, titrul ASLO crescut, testul antistreptozim pozitiv
- C3 scăzut, scăderea CH50, CIC crescute
- scăderea ratei filtrării glomerulare
- rinichii măriţi de volum la examenele imagistice[1, 5].

***Diagnostic diferenţial***

1.Glomerulopatia focală şi segmentară (GNFS) – sunt prezente numai proteinuria şi hematuria, leziunile sunt limitate la o parte din glomeruli;

2. Glomerulonefrita cronică în puseu acut - diferenţierea se face pe baza anamnezei, a densităţii urinare scăzute, prezenţa anemiei şi a biopsiei renale.

3. GNA de altă etiologie la care se evidenţiază factorul cauzal;

4. GNA din alte boli – endocardita bacteriană subacută, purpura Henoch – Schönlein [6]

5. GN rapid progresivă care are o evoluţie severă, rapid progresivă spre insuficienţă renală. Examenul bioptic relevă leziunile caracteristice.

6. GNA din lupus eritematos sistemic care se poate manifesta clinic prin sindromul nefritic acut. Sunt prezente semnele clinice ale LES.[5]

7. Pielonefrita acută – absenţa edemelor şi hematuriei, prezența leucocituriei, uroculturi pozitive[8]

***Evoluţie***

Evoluţia GNA poststreptococică este variabilă depinzând de virulenţa germenilor, reactivitatea organismului, precocitatea instituirii şi corectitudinea tratamentului.

***Modalităţi evolutive:***

1. Vindecare – 3-6 luni (rapidă) până la 1 an.

2. Cronicizare - cu persistenţa semnelor clinice şi biologice sau acestea dispar pentru o perioadă de timp, în timp ce modificările morfopatologice persistă; după mai mulţi ani reapar semnele GNC.

3. Evoluţie rapid progresivă cu tabloul clinic al GN rapid progresive;

4. Exitus – se produce prin complicaţii: IRA, edem pulmonar acut, accident vascular cerebral, septicemie. [1,6]

***Prognostic***

Prognosticul este mai puţin favorabil la adult şi este foarte bun la copil. Factorii de prognostic negativ sunt: injuria renală acută, vârsta avansată, HTA necontrolată.[4]

***Complicaţii***

Injurie renală acută – complicaţie gravă a GNA

Insuficienţa cardiacă – anunţată de trecerea de la bradicardie la tahicardie

Edemul pulmonar acut – consecinţă a insuficienţei ventriculare stângi

Hemoragia cerebrală – mai ales la pacienţi vârstnici

Eclampsia cu crize convulsive

Infecţii – pneumonii, bronhopneumonii, infecţii urinare, cutanate.[6]

***Tratament***

***A. Tratamentul profilactic cuprinde[6]:***

Profilaxia bolii – se realizează prin tratarea rapidă şi corectă a tuturor infecţiilor susceptibile de a se complica cu GNA, asanarea focarelor infecţioase, înlăturarea factorilor favorizanţi. Tratarea infecţiilor streptococice se face cu Penicilină 400 000 UI administrată la 4-6 ore, 14-21 zile.

Profilaxia complicaţiilor – constă în tratarea cât mai precoce şi corectă a complicaţiilor.

Profilaxia recăderilor se face prin prelungirea tratamentului până la vindecarea GNA.

***B. Tratmentul curativ***

a. Regim igieno- dietetic. Se recomandă repaus la pat în perioada edemelor, HTA şi hematuriei. Efortul fizic se reia progresiv după vindecarea bolii. Regimul dietetic este normocaloric, hipoproteic în caz de retenţie azotată, aport hidric/24 ore egal cu diureza + 700 ml. Glucidele şi lipidele se vor administra în cantitate normală.[3,6]

b.Tratamentul antiinfecţios

- *Penicilină cristalină* 400 000 UI la 4-6 ore administare i.m. timp de 14-21 zile.
- se continuă tratamentul cu preparate retard de *Penicilină (Moldamin*) 1 200 000 UI / săptămâni timp de 3 luni, apoi la 2 săptămâni timp de 2-4 ani dacă boala a apărut la adult sau până la vârsta de 40 ani dacă boala a survenit la copil;[6]

- la persoanele alergice la penicilină se administrează *Eritromicină* 250 mg la 6 ore la adult, respectiv 40 mg/kgcorp/zi la copil, pentru o perioadă de 7-10 zile. În cazul în care procesul infecţios prezintă o tendinţă de recidivă se reia tratamentul antibiotic.[1]
- Vaccinările sunt contraindicate pe toată durata bolii şi doi ani după vindecare.

***C. Tratamentul simptomatic:***

- *diuretic:* se utilizează când este prezent sindromul edematos şi în tratamentul hipertensiunii din GNA; se folosesc cu precădere diuretice de ansă: furosemidul, torasemidul sau acidul etacrinic; în general, se evită folosirea diureticelor antialdosteronice: spironolactona, amiloridul şi triamterenul
- medicaţie hipotensoare: pe lângă diuretice se utilizează: blocanţi ai canalelor de calciu: amlodipină 10mg/zi, Nifedipina 4x10 mg/zi, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei: enalapril 2x10mg/zi, perindopril 2x5mg/zi, inhibitori adrenergici cu acţiune centrală: clonidină 3x 1 tb. de 0,150 mg/zi, rilmenidinum cp de 1 mg, 1 cp/zi.[6]

***D. Tratamentul complicaţiilor***

a) Encefalopatia hipertensivă - se administrează medicaţie hipotensoare parenteral: nitroprusiat de sodiu în perfuzie, clonidină injectabil.

b) Edemul pulmonar acut:

- oxigenoterapie cu debit crescut, administrat pe mască;
- diuretice de ansă – furosemid- în doze mari: 240-500 mg i.v. în 30-60 minute;
- venodilatatoare: nitroglicerina administrată i.v.;
- antihipertensive - (în crize hipertensive): nitroprusiat de Na;

c) Injurie renală acută: se administrează dieta corespunzătoare, reechilibrarea hiodroelectrolitică şi acidobazică, furosemid i.v. şi la cazurile care nu răspund se recurge la terapie de substituţie a funcţiilor renale (hemodializa).[8]

## *Glomerulonefritele acute difuze nestreptococice*

GNA nestreptococice au o etiologie variată[5]:

1. Bacteriene: stafilococ, pneumococ, meningococ
2. Virale:varicela, mononucleoza infecţioasă, gripa, parotidita epidemică
3. Protozoare: Toxoplasma gondii, Plasmodium falciparum, histoplasmoza

4. Parazitare: Trichinella spiralis

5. Toxic-alergice: boala serului, vaccinuri

6. Cauze diverse: LES, purpura Henoch-Schonlein, sindromul Goodpasture, granulomatoza Wegener, poliarterita nodoasă, crioglobulinemia mixtă şi esenţială, sindromul hemolitic uremic, sindromul Alport.

***GNA postinfecţioasă bacteriană***

A fost semnalată în cursul *infecţiilor pneumococice* concomitent cu afectarea pulmonară apariţia unui sindrom nefritic acut tipic sau atipic, cel mai frecvent fiind semnalată microhematuria şi proteinuria. GNA poate fi semnalată şi în cursul *infecţiilor cu meningococ* când pe lângă simptomele meningeale pot fi prezente semne ale sindromului nefritic acut. *Infecţiile stafilococice* se pot însoţi rar de sindrom nefritic acut.

Examenul morfopatologic relevă leziuni de GN proliferativă mezangială uneori asociată cu proliferare endocapilară; la acestea se asociază la unii bolnavi formarea de semilune. Microscopia electronică relevă depozite electronodense mezangiale, la nivelul MB glomerulare şi la nivelul pereţilor capilari. Evoluţia este adesea favorabilă, cu tratament antibacterian adecvat. Unele cazuri evoluează spre BCR stadiul terminal.

A fost descrisă GNA în cursul *endocarditei bacteriene* subacute şi în cursul *abceselor viscerale.* Sunt prezente semnele clinice ale endocarditei bacteriene sau este evidenţiat un abces visceral la care se adaugă manifestările clinico-biologice ale unui sindrom nefritic acut. Proteinuria poate fi uneori nefrotică, instalându-se tabloul clinic al unui sindrom nefrotic.

*Nefrita de shunt* se poate însoţi de un sindrom nefritic acut, care are la bază o infecţie a shuntului.[5]

***GNA în infecţiile virale***

Numeroase virusuri au potenţial nefritigen:

- virusul mononucleozei infecţioase
- virusul rujeolei
- virusul parotiditei epidemice
- virusurile varicelei, variolei
- virusurile Coxsachie B4, ECHO tip 9

Există două forme clinice de GNA virotice [1]:

a) GNA virotică epidemică

b) nefrita de campanie cu caracter epidemic, extrem de hidropigenă.

***GNA din infecţiile cu protozoare***

Cele mai frecvente GNA sunt semnalate în cursul infestărilor cu *toxoplasma Gondi, histoplasma şi cu plasmodium falciparum.* Diagnosticul etiologic se formulează pe baza testelor serologice.

***GNA toxic-alergice***

Se menţionează apariţia GNA după seroterapie, după vaccinări, după unele medicamente, după unele intoxicaţii alimentare, toxice industriale, substanţe anestezice. Mecanismul de producere este imunologic sau toxic-alergic [6].

## *Glomerulonefrita acută focală şi segmentară*

Glomerulonefrita acută focală şi segmentară (GNFS) este o afecţiune inflamatorie a capilarelor glomerulare în care leziunile glomerulare sunt localizate numai la un număr de glomeruli (focale), sau numai la o parte din lobulii glomerulului (segmentare).[6]

***Etiologie***

Din punct de vedere etiologic GNFS sunt:[1]

1. primare – apar intrainfecţios sau postinfecţios, cu debut brusc, în urma unor infecţii cu streptococ beta hemolitic sau virale.
2. secundare – apar în cadrul unor boli precum: LES, purpură reumatoidă, endocardită bacteriană subacută, granulomatoză Wegener.

***Patogenie.*** Mecanismele patogenice implicate în producerea GNFS sunt identice cu cele descrise la GNDA.

***Anatomie patologică***

*Macroscopic*: rinichii apar măriţi de volum, cu edem şi congestie a corticalei.

*Microscopie optică:*

- proliferare endocapilară (a celulelor endoteliale şi mezangiale) care interesează doar o parte a glomerulilor (glomerulită focală) şi a lobulilor glomerulari (glomerulită segmentară).
- creşterea matricei mezangiale, uneori şi sinechii floculo-nodulare, în regiunile afectate

*Microscopie electronică*: proliferarea celulelor glomerulare şi depozite electrono-dense în spaţiul subepitelial şi în mezangiu.

*Imunofluorescenţă:* depozite mezangiale alcătuite din IgA, mai rar IgG, IgM, properdină şi fracţiuni de complement.[5]

***Manifestări clinice***

Debut acut, cu febră, frison, dureri lombare, cefalee, tulburări digestive apărute intrainfecţios sau la scurt timp după episodul infecţios.[2]

În perioada de stare lipsesc edemele, HTA, retenţia azotată.

Sindromul urinar cuprinde:[6]

- diureză normală
- proteinurie inconstantă
- hematurie macroscopică sau microscopică – caracteristică
- cilindruria apare inconstant.

***Diagnostic pozitiv***

Se formulează pe baza evidenţierii sindromului urinar nefritic acut în context infecţios, fără alte semne de afectare glomerulară.[1]

***Diagnostic diferenţial***

1. GNA poststreptococică
2. GNC în puseu acut
3. Hemopatii ce se pot însoţi de hematurie
4. Uropatii ce evoluează cu hematurie.

***Evoluţie***

Evoluţia GNFS este favorabilă, în majoritatea cazurilor survine vindecarea. Rar poate evolua spre cronicizare şi boală renală cronică stadiul terminal.[3]

***Tratament***

Tratamentul igieno-dietetic şi cel etiologic antiinfecţios este identic cu cel de la GNDA poststreptococică. După vindecarea fazei acute se efectuează asanarea chirurgicală a focarelor de infecţie. Este necesară dispensarizarea bolnavilor, cu urmărirea examenului de urină timp de 1-2 ani.[1]

## Glomerulonefrite rapid progresive

Glomerunefrita rapid progresivă (GNRP) este o nefropatie glomerulară caracterizată histologic printr-o proliferare intensă extracapilară, cu formare de semilune epiteliale în spaţiul urinar având o evoluţie rapidă spre BCR cu progresie accelerată spre stadiul terminal.

***Etiologie***

Din punct de vedere etiologic GNRP se împart în:

1. primitive (idiopatice)
2. secundare

- infecţioase

- în cadrul unor boli sistemice: purpură Henoch Schonlein, crioglobulinemii, granulomatoză Wegener

- produse de medicamente: rifampicină, penicilamină, allopurinol, hidralazină.

***Patogenie***

La baza producerii GNRP stă un mecanism imun. În patogenia GNRP sunt implicate: imunitatea umorală, celulară (limfocitul T, monocitul, macrofagul), autoimunitatea şi susceptibilitatea genetică. GNRP are drept caracteristică formarea de semilune.

La producerea ei participă trei mecanisme: anticorpi antimembrană bazală glomerulară, complexe imune circulante şi anticorpii faţă de citoplasma polinuclearului neutrofil (ANCA). Semilunele reprezintă structuri alcătuite din cel puţin două straturi de celule, cu sau fără fibrină, care sunt localizate pe partea internă a capsulei Bowman şi care oblitereză spaţiul urinar. Depozitarea sau formarea complexelor imune în peretele capilar glomerular, activează moleculele de adeziune intercelulară (ICAM-1), care activează la rândul lor monocitele şi polimorfonuclearele, iar acestea eliberează enzime şi radicali liberi de $O_2$ care produc rupturi ale MBG.[1,5]

Apariţia fibrinogenului în spaţiul urinar şi polimerizarea sa în fibrină, cu ajutorul sau, fără intervenţia trombinei, este crucială în producerea proliferării extracapilare (semilune). [5] Sinteza locală de hialuronat poate activa celulele T prin intermediul receptorului CD44 de pe suprafaţa lor, iar acestea elaborează IL-1, IL-2, TNFα şi TGFβ, care stimulează producţia de colagen. Fibrilele de colagen se acumulează printre celule, semilunele celulare se transformă în semilune fibrocelulare, iar când semilunele devin exclusiv fibroase leziunea glomerulară devine ireversibilă. Trombina exercită prin activarea PAR-1 efecte proinflamatorii, chemotactice, procoagulante, antifibrinolitice şi mitogenice la nivel renal.

În funcţie de mecanismele patogenice implicate în producerea GNRP, se descriu trei tipuri principale de GNRP:

*a)* Tipul I (GNRP cu Ac anti MBG)

Printr-un mecanism necunoscut se formează anticorpi anti- MB care se fixează la nivelul acesteia. Ei pot fi puşi în evidenţă la nivelul rinichiului prin intermediul tehnicilor de imunofluorescenţă sub forma unor depozite liniare dispuse de-a lungul MB. Anticorpii anti-MBG se pot doza în ser. Nu se constată valori scăzute ale complemetului seric.[5]

*b)* Tipul II (GNRP prin complexe imune)

În circulaţie se formează CIC care se depun la nivelul MB sau se pot forma CI in situ. Examenul în imunofluorescenţă relevă depozite glomerulare granulare de imunoglobuline şi complement. Se constată valori crescute ale CIC în circulaţie şi valori scăzute ale complementului seric. [7]

*c)* Tipul III: (GNRP pauciimună sau GNRP asociată cu vasculita)

Include pacienţi cu anticorpi ANCA pozitivi fără semne de vasculită sistemică. Examenul bioptic relevă frecvent leziuni de necroză fibrinoidă la nivelul peretelui capilarelor. În serul bolnavilor la 3/4 din cazuri, se evidenţiază anticorpi faţă de unele componente ale polimorfonuclearului neutrofil. Se descriu anticorpi faţă de granulele citoplasmatice de mieloperoxidază - anticorpi de tip P-ANCA (care sunt semnalaţi în GNRP asociată cu poliangeita microscopică) şi anticorpi faţă de proteinaza serică granulocitară - anticorpi de tip C-ANCA (care sunt semnalaţi în GNRP asociată cu granulomatoza Wegener). La nivelul glomerulilor nu se evidenţiază depozite de imunoglobuline sau complement sau sunt foarte reduse.[7]

După Glassock se mai descriu două tipuri mai rare de GNRP primitive:

*d*) Tipul IV în care se întâlnesc anticorpii anti MBG şi ANCA realizând o GNRP în care sunt prezente mecanismele patogenice din tipul I şi II de boală.

*e*) Tipul V în care imunofluorescenţa relevă depozite imune sărace glomerulare, dar sunt absenţi ANCA.[8]

***Anatomie patologică***

*Macroscopic* rinichiul apare mărit de volum, congestionat, cu hemoragii peteşiale.

*Microscopie optică* – spaţiul celular este sediul unei proliferări celulare importante şi difuze, cu formare de semilune epiteliale care constituie astfel leziunea caracteristică şi predominantă.

*Microscopie electronică* - relevă în tipul I de GNRP îngoşări ale pereţilor capilari, cu zone de discontinuitate şi chiar rupturi la nivelul MBG, care permit migrarea monocitelor şi a celulelor interstiţiale în spaţiul Bowmann. De asemenea sunt prezente rare depozite electrondense. În tipul II de GNRP sunt prezente depozite electrondense subendoteliale şi mezangiale în cantitate crescută. În tipul III de GNRP, ME nu relevă depozite imune, dar sunt prezente leziuni distructive extinse la nivelul MBG.

*Imunofluorescenţa* - relevă în tipul I depozite liniare de Ig. În tipul II depozite granulare de Ig şi complement, iar în tipul III depozitele sunt absente.[1]

***Manifestări clinice***

Există mai multe modalităţi de debut [6]:

A) brutal, sever prin hematurie macroscopică, edeme moderate, febră, cefalee

B) debut cu aspect de purpură reumatoidă – erupţie purpurică, colici abdominale, artralgii, melenă

C) debut insidios – descoperire întâmplătoare a unei proteinurii, hematurii sau HTA

D) debut în doi timpi – iniţial proteinurie apoi se decoperă boală cronică de rinichi cu evoluţie rapidă

***Examene paraclinice***

*Explorări urinare:* [5]

- hematuria microscopică rareori macroscopică, de tip glomerular (hematii dismorfe)

- proteinuria este de tip glomerular neselectiv. Rareori este prezent sindromul nefrotic.

- produşii de degradare ai fibrinei sunt crescuţi

- sedimentul urinar este„telescopat" cu cilindri eritrocitari, granuloşi şi chiar leucocitari. GNRP este nefropatia cu cel mai„bogat" sediment urinar.

*Explorări sangvine:*[1,6]

- albuminemie scăzută
- $\alpha_2, \gamma$ – globulinele – crescute
- PDF în sânge
- IgA, IgG – crescute
- complement seric normal - 90% din cazuri
- pot apărea – Ac anti – MBG, CIC, ANCA
- VSH, fibrinogen, proteină C reactivă – crescute
- anemie, leucocitoză.

*Probe funcţionale renale:*

- afectare funţională renală, frecvent cu valori crescute ale ureei şi creatininei sanguine şi a acidului uric seric

- RFG scăzută

- uneori retenţia azotată este importantă [7]

***Diagnostic pozitiv***

Se bazează pe unele caracteristici clinice: raritatea sindromului nefrotic, HTA uşoară asociate cu boală cronică de rinichi progresivă în săptămâni sau luni.[6]. La puncţia biopsie renală – proliferare epitelială în peste 60% din glomeruli.

***Diagnostic diferenţial***

1. Nefrite tubulo – interstiţiale acute – lipsesc antecedentele imediate (şoc, intoxicaţii, tulburări hidro-electrolitice), proteinuria.

2. Microangiopatiile trombotice: sindromul hemolitic uremic, purpura trombotică trombocitopenică, insuficienţa renală acută postpartum, sclerodermia, HTA malignă, în care există anemie hemolitică microangiopatică şi trombocitopenie.[1]

***Evoluţie***

Evoluţia GNRP este nefavorabilă spre boală cronică de rinichi. Prognosticul este rezervat, în absenţa unei terapii agresive. Unele cazuri evoluează nefavorabil, chiar în condiţiile unui tratament corect aplicat.[7]

***Complicaţii***

- Injurie renală acută
- Boală cronică de rinichi stadiul terminal
- Edem pulmonar acut
- Complicaţii ale tratamentului corticosteroid, imunosupresor [1]

***Tratament***

***Regimul igieno-dietetic*** este în general similar celui recomandat în GNA poststreptococică.

***Tratamentul patogenic*** este individualizat în funcţie de mecanismul implicat:

*1.GNRP cu Ac anti MBG*

– puls terapie cu Metil-prednisolon 7-15 mg/kg corp/zi (maxim.1g/24 ore), timp de trei zile consecutiv, urmată de

- Prednison 60 mg/zi cu scădere treptată a dozei.
- se asociază ciclofosfamida 2-3 mg/kg corp/zi p.o, fie injectabil i.v. în doză de 500- 700mg/m2, o dată pe lună, 6-12 luni.
- Plasmafereza reprezintă un tratament eficace în acest tip de GNRP şi se efectuează în asociere cu terapia patogenică (cortizon + imunosupresoare). Se folosesc 4l plasmă pe zi sau la 2 zile, folosind albumină 5 % ca lichid de înlocuire.[1,7].

*2. GNRP cu CIC* - beneficiază de corticoterapie – Metil-prednisolon în puls terapie 7-15 mg/kg corp/zi (max.1g/24 ore), timp de trei zile, apoi Prednison 1mg/kg corp/ zi, cu scădere treptată a dozei.

*3. GNRP pauciimună* – Metil-prednisolon în puls terapie, urmat de tratament cu Prednison per os 1mg/kgcorp/zi. Se asociază Ciclofosfamida per os 2 mg/kg

corp/zi sau i.v. 0,5g/m$^2$/lună crescută lunar cu 0,25 g până la maximum 1g/m$^2$/lună. Tratamentul se administrează timp de 6-12 luni.[1]

***Alte mijloace terapeutice:***

*Imunoglobulinele i.v.* în doză de 0.4 mg/kgcorp/zi timp de 5 zile se pot asocia tratamentului prin plasmafereză.

Se mai poate aplica *limfocitofereza* care are drept obiectiv eliminarea celulelor hematopoietice de natură imună din circulaţie. Tratamentele în curs de evaluare utilizează infliximab, rituximab, globulina antitimocitară.[9]

*Anticoagulantele:* pot fi utilizate dacă examenul histologic arată depozite intense de fibrină, iar în ser sunt cantităţi mari de PDF.[7]

## Glomerulonefrite rapid progresive secundare

***Clasificare GNRP secundare*** (adaptat după N.Ursea) [1]

1. GNRP secundare produse de agenţi infecţioşi:
- GN difuză acută poststreptococică
- GN din endocardita bacteriană subacută
- GN din abcesele viscerale
- GN produsă de virusul hepatitic B şi C
- GN din infecţiile cu mycoplasme
- GN din histoplasmoză

2. GNRP secundare din bolile multisistemice:
- Lupusul eritematos sistemic (LES)
- Sindromul Goodpasture (Ac anti-MBG cu hemoragie pulmonară)
- Purpura Henoch-Schőnlein
- Poliangeitele sistemice:
  - Poliangeita microscopică (cu ANCA)
  - Granulomatoza Wegener (cu ANCA)
  - Sindromul Churg-Strauss
- Crioglobulinemia mixtă (IgG/IgM) din hepatita C
- Policondrita recidivantă
- Carcinoame (plămân, vezică urinară, prostată)
- Limfoame

3. GNRP secundare produse de medicamente:
- Allopurinol
- Rifampicină
- Penicilamină
- Hidralazină

# Nefropatii glomerulare cronice

***Definiţie:*** NG cronice sunt boli renale bilaterale cu evoluţie de peste 2 ani, determinate de leziuni localizate predominant la nivelul glomerulilor renali [2].

***Etiologie.*** NG cronice se clasifică în raport cu agentul cauzal în:

- ***NG cronice secundare***, în care etiologia nefropatiei este cunoscută, afectarea renală făcând parte din tabloul clinic al unei boli sistemice;
- ***NG cronice primitive sau idiopatice,*** în care nu se cunoaşte cauza nefropatiei şi nu există afectare extrarenală concomitentă.

***Date epidemiologice.*** În funcţie de etiologia NG cronice, predomină cele primitive, fără un agent cauzal identificat, acestea constituind 70-80% din totalul NG cronice [7]. La pacienţii cu BCR în stadiul 5, NG cronice reprezintă cea mai frecventă nefropatie de bază în Europa (inclusiv în România) [10].

***Forme clinico-biologice de NG cronice.*** Manifestarea clinică a unei NG cronice se poate face prin unul dintre următoarele sindroame [2,7]:

- sindrom nefritic cronic
- sindrom nefrotic
- anomalii urinare asimptomatice (hematurie şi/sau proteinurie).

Sindromul nefritic cronic se caracterizează prin [4]:

- hematurie persistentă, microscopică, cu hematii dismorfe; hematuria devine macroscopică şi se însoţeşte de cilindri eritrocitari în episoadele de acutizare sau în nefropatia cu Ig A;
- proteinurie persistentă, sub 2 g/zi, neselectivă, creşte în acutizări, respectiv se reduce cantitativ pe perioada administrării de medicamente antiproteinurice (IECA, AINS) sau după instalarea BCR;
- HTA este de obicei severă, determinând afectarea organelor ţintă (cardiopatie hipertensivă, retinopatie hipertensivă);
- sindromul edematos la pacientul cu NG cronică poate fi cauzat de: acutizarea bolii, sindrom nefrotic, insuficienţă cardiacă.

Sindromul nefrotic (SN) este definit de prezenţa proteinuriei peste 3,5 g/zi, asociată cu hipoproteinemie, hipoalbuminemie, edeme, dislipidemie şi tulburări de coagulare ale sângelui.

## *Nefropatii glomerulare cronice primitive*

NG cronice primitive reprezintă un grup de NG de etiologie necunoscută, care nu asociază afectare extrarenală. Diagnosticul de NG primitivă este stabilit după excluderea cauzelor cunoscute (secundare) de NG cronică [2].

Clasificarea NG cronice primitive se realizează pe baza modificărilor histologice evidenţiate pe fragmente de ţesut renal recoltate prin biopsie renală, leziunile întâlnite mai frecvent fiind următoarele[7]:

- glomerulopatia cu leziuni minime
- glomerulopatia cu scleroză segmentară şi focală
- glomerulopatia membranoasă (nefropatia membranoasă)
- glomerulonefrita cronică proliferativă mezangială:
- cu depozite de Ig A şi $C_3$ (nefropatia cu Ig A)
- cu depozite de Ig M şi $C_3$
- glomerulonefrita cronică membrano-proliferativă.

Între tabloul clinico-biologic şi tipul histologic de NG cronică primitivă se pot face unele corelaţii, prezentate în **tabelul 4.2.**

***Tabelul 4.2.** Interrelaţii clinico-histologice în NG cronice (adaptat după Matei)[2]*

| Forma clinico-biologică | Tipul histologic |
|---|---|
| - sindrom nefritic cronic<br>sau<br>- anomalii urinare asimptomatice<br>(hematurie şi/sau proteinurie) | NG cronice proliferative<br>- GNC proliferativă mezangială:<br>▪ cu depozite de Ig A (nefropatia cu Ig A)<br>▪ cu depozite de Ig M şi $C_3$<br>- GNC membrano-proliferativă |
| - sindrom nefrotic | NG cronice neproliferative<br>- glomerulopatia cu leziuni minime<br>- glomerulopatia cu scleroză segmentară şi focală<br>- nefropatia membranoasă |

### *Principii generale de terapie în NG*

1.Tratament nespecific [4]:

Dietă:

- hipoproteică (0,8-0,9g/Kgcorp/zi) la pacienţii cu RFG sub 60 ml/min/1,73m$^2$,
- hiposodată (la pacienţii cu edeme şi/sau HTA),
- hipolipidică (care se asociază cu dislipidemie izolată sau SN).

Tratament medicamentos:

- medicaţie hipolipemiantă (statine) dacă dieta hipolipidică nu controlează dislipidemia;

- medicaţie diuretică pentru controlul edemelor. Se utilizează diuretice de ansă: (furosemid, torasemid) singure sau asociate cu diuretice tiazidice (hidroclorotiazidă) sau diuretice antialdosteronice (spironolactonă sau amilorid).[1]

- medicaţie antihipertensivă (TA „ţintă" <130/80 mmHg), de preferat cu IECA sau blocanţi ai receptorilor de angiotensină (ARB), care au şi efecte antiproteinurice;

- medicaţie anticoagulantă pentru prevenţia evenimentelor trombo- embolice (embolie pulmonară, tromboză de vena renală) la pacienţii cu hipoalbuminemie severă (<2,5 mg/dl).

2. Tratamentul patogenic are ca obiective inducerea remisiunii bolii şi ulterior menţinerea acesteia, prin reducerea (chiar dispariţia) proteinuriei şi stabilizarea sau încetinirea declinului RFG.

Agenţi imunosupresori utilizaţi frecvent în diferitele tipuri de NG primitive sau secundare sunt:

- corticosteroizii (Prednison, Metil- Prednisolon)
- agenţii alkilanţi (Ciclofosfamida, Clorambucil)
- Ciclosporina A.
- Azatioprina
- Mycofenolat mofetil

Aceste medicamente cu posibile efecte toxice pe termen scurt îmbunătăţesc prognosticul renal şi cresc supravieţuirea pe termen lung.

În continuare vom prezenta principalele 5 tipuri de NG cronice primitive:

- proliferative: glomerulonefrite cronice proliferativ mezangiale şi glomerulonefrite membrano-proliferative
- neproliferative: glomerulopatia cu leziuni minime, glomerulopatia cu scleroză segmentară şi focală, nefropatia membranoasă.

## A. Nefropatii glomerulare neproliferative (glomerulopatii)

### *Glomerulopatia cu leziuni minime (GLM)*

***Definiţie.*** GLM este o NG neproliferativă caracterizată clinico-evolutiv prin sindrom nefrotic (SN) pur, corticosensibil, iar histologic prin absenţa leziunilor glomerulare vizibile la examenul în microscopie optică şi imunofluorescenţă.[2,4]

***Incidenţa.*** GLM reprezintă cea mai frecventă cauza de SN la copii (70% din SN la copii), fiind mai rară la adult (25% din totalul SN)[2,11].

***Etiologie.*** GLM poate fi [2,4]:

- primară (nefroza lipoidică)
- secundară:

- neoplazii: limfom Hodgkin sau non- hodgkin, leucemie limfatică cronică, cancer de pancreas, timom
- medicamente: AINS, interferon alfa 1, carbonat de litiu
- afecţiuni atopice: dermatita atopică, imunizări
- alte cauze: nefropatia cu IgA, diabet zaharat de tip 1, LES.

***Patogenie.*** GLM este o boală produsă prin mecanism imunologic. Rolul principal în patogenia GLM primitive aparţine imunităţii celulare, existând anomalii ale limfocitelor T. Aceste limfocite produc o limfokină (henmopexina) care lezează podocitele [3]. Ca urmare se reduce sinteza grupărilor polianionice glomerulare de tipul heparansulfatului cu pozitivarea barierei electrostatice glomerulare, sub acţiunea unui factor circulant (factor de permeabilitate vasculară), probabil o citokină secretată de limfocitele bolnavului [7,11]. Consecinţa o constituie pierderile masive de albumină prin membrana bazală glomerulară, cu apariţia edemului generalizat [3,4].

***Tabloul clinic*** al GLM primitive este dominat de manifestările SN pur [2,3]:

- edem nefrotic: edem generalizat cu revărsate seroase în cavitatea pleurală, cavitatea pericardică, cavitatea peritoneală (cu lichid de tip transudat);
- valori normale ale tensiunii arteriale de regulă; uneori TA scade la copii (şoc hipovolemic în perioada de formare a edemelor, precipitat de diuretice, diaree, paracenteză); TA poate fi crescută la adulţi [4,7].

În GLM secundare, la manifestările clinico-biologice ale SN se adaugă cele ale bolii sistemice. La pacientii vârstnici apariţia unui SN pur impune efectuarea biopsiei renale. La aceşti pacienţi, prezenţa leziunior histologice de GLM trebuie să fie urmată de investigaţii complete pentru depistarea unei eventuale neoplazii [4].

***Date biologice***

Examenul sângelui [4,7]:

- sindrom inflamator: cresc VSH-ul, proteina C reactivă şi fibrinogenul seric;
- hipoproteinemie <6g/dl, hipoalbuminemie <2,5g/dL, IgG scăzută;
- lipidograma - creşterea lipemiei, colesterolului total, a LDL, VLDL;
- tulburări de coagulare: scad antitrombina III şi plasminogenul;
- valori normale ale fracţiunilor complementului;
- retenţia azotată este rară (IRA oligurică prin necroză tubulară acută) [11].

Examenul de urină [3,4]:

- proteinurie masivă, poate atinge 10-12 grame/ 24ore, selectivă;

- hematuria de regulă este absentă, o treime din pacienti pot prezenta hematurie microscopică [11]

- cilindrii hialini (markerii proteinuriei severe)[7,11].

***Examenul histologic***

Biopsia renală nu este iniţial indicată la copii cu SN pur, deoarece majoritatea SN sunt determinate de GLM [3]. La adult, depistarea SN trebuie să fie urmată obligatoriu de biopsie renală [3,11].

*Microscopia optică* evidenţiază glomeruli optic normali sau cu uşoară hipercelularitate mezangială [3,7,11].

*Imunofluorescenţa* este negativă, depozitele imune de Ig şi complement fiind absente. Rareori se observă depozite de IgM şi $C_3$ mezangiale, asociate cu corticorezistenţă şi prognostic nefavorabil. [4,7]

*Microscopia electronică* relevă aglutinarea podocitelor, fiind păstrat contactul acestora cu MBG normală [4,7,11].

***Complicaţii***

La copii, cel mai frecvent apare şocul hipovolemic, care poate conduce la accidente trombotice, IRA prin necroză tubulară acută sau moarte subită [4].

Alte complicaţii sunt cele obişnuite ale SN:

- accidente trombotice: tromboză de venă renală, embolie pulmonară;
- infecţii (prin deficit de Ig sau induse de medicaţia imunosupresoare): peritonita, stări septice, infecţii respiratorii, urinare;
- tulburări de creştere la copii prin malnutriţie secundară hipoalbuminemiei.

***Evoluţie şi prognostic***

Remisiunea spontană (fără tratament) este frecvent întâlnită (25% până la 50% din cazuri) [2,3,7]. Sub tratament cu corticosteroizi şi/sau imunosupresoare, remisiunea poate fi completă sau incompletă.

Prognosticul pe termen lung este foarte bun, doar 5% din pacienţi evoluând spre BCR după 20 de ani [8]. În cursul evoluţiei GLM pot apărea una sau mai multe recăderi la aproximativ 60% din bolnavi [7].

***Tratament***

***Regim igieno-dietetic:***

- aport proteic normal (1g/Kgcorp/24 ore), dieta hiperproteică fiind ineficientă, deoarece accentuează proteinuria;

- restricţie sodată;

-mobilizare precoce pentru prevenirea trombozei venoase profunde.

Tratament nespecific – prezentat anterior.

***Tratamentul patogenic***

1.Corticoterapia este medicaţia de elecţie în GLM, corticosensibilitatea fiind o caracteristică a bolii. Terapia cu corticoizi parcurge două etape: o perioadă iniţială de inducere a remisiunii, urmată de o perioadă de menţinere a acesteia. În funcţie de valoarea proteinuriei se defineşte [2]:

- remisiunea completă – scăderea proteinurie sub 0,2g/24 de ore
- remisiunea incompletă – proteinurie 0,2 g – 2 g/24 de ore sau reducerea proteinuriei cu mai puţin de 50% din valoarea iniţială înainte de iniţierea corticoterapiei.

Dozele şi durata administrării sunt adaptate vârstei pacientului (**Tabelul 4.3** şi **Tabelul 4.4.**).

***Tabelul 4.3:*** *Corticoterapia la copii cu GLM (adaptat după Glassock)* [12]

| **Copii** | **Doze** | **Durata** |
|---|---|---|
| Inducţia remisiunii | Prednison 60 mg/m$^2$/zi (nu depăşeşte 80 mg/zi) | 4 săptămâni sau până la obţinerea remisiunii |
| Menţinerea remisiunii | Prednison 35-40 mg/m$^2$/zi | la 2 zile - 12 săptămâni, urmată de reducerea lentă a dozei |

***Tabelul 4.4:*** *Corticoterapia la adulţii cu GLM (adaptat după Glassock)* [12]

| **Adulţi** | **Doze** | **Durata** |
|---|---|---|
| Inducţia remisiunii | Prednison 1 mg/kgcorp/zi (nu depăşeşte 80 mg/zi) | 6 săptămâni sau până la obţinerea remisiunii |
| Menţinerea remisiunii | Prednison1,6 mg/kgcorp/zi | la 2 zile timp de 4-6 săptămâni, urmată de reducerea lentă a dozei |

Remisiunea completă a proteinuriei se obţine la 95% dintre copii şi la 90% din adulţii cu GLM trataţi cu corticoizi, mai devreme la copii decât la adulţi[12], în maxim 3 luni de corticoterapie [3]. Durata totală a tratamentului cu corticoizi a unui

prim episod de SN la copii este de 4- 5 luni [7], iar la adulţi de 12 săptămâni.[11].

După un prim episod, evoluţia poate fi [3]:

- vindecare, fără recăderi ulterioare la 30% din cazuri;
- cu recăderi rare la 20% din cazuri, care răspund în continuare la corticoterapie;
- recăderi frecvente (peste 2 pe an) [12], corticodependenţă (la 30-40% din cazuri, la copii) în cursul perioadei de scădere a dozei de corticoid [3,12] sau la oprirea corticoterapiei [3], se întâlnesc mai rar la adult decât la copii. Necesită întreruperea corticoterapiei în situaţia apariţiei sindromului Cushing iatrogen şi folosirea unei scheme alternative;
- corticorezistenţa (absenţa remisiunii proteinuriei după 2-4 luni de corticoterapie) este foarte rară (7% dintre copii şi 12% dintre adulţi)[3,7]. Evident că o durată atât de lungă de tratament cu doze mari de corticoizi implică un risc proporţional crescut de complicaţii iatrogene[4,7]. Se poate recurge la puls – terapie cu Metil-prednisolon 1 g/zi, 3 zile consecutiv, sau la medicaţie imunosupresoare.

2. Terapia imunosupresoare este alternativă terapeutică la medicaţia cortizonică la pacienţii cu recăderi frecvente, corticodependenţă sau corticorezistenţă [2,7]. Agenţii folosiţi sunt:

- Ciclofosfamida în doză de 2 mg/kgcorp/zi timp de 8-12 săptămâni [7,11];
- Ciclosporina A în doze de 5 mg/kgcorp/zi (adulţi) sau 7 mg/kgcorp/zi (copii), în asociere cu prednison 0,5 mg/kgcorp. Remisiunea completă se obţine la 50% din bolnavi, dar recăderile sunt frecvente la reducerea dozei sau la sistarea Ciclosporinei [3,12].

Pacienţii care prezintă recăderi frecvente sub terapie cu Ciclofosfamidă sau Ciclosporina A continuă terapia cu [4,12]:

- Levamisolul – 2,5 mg/kgcorp, o dată la două zile timp de 6 luni (nu se vor depăşi în total 150 mg) creşte rata remisiunilor, dar cu recăderi la oprirea sa;
- Mycofenolat mofetil 1-2 g/zi timp de 6 luni;
- Azatioprina 2 mg/kgcorp/zi, 6-12 luni.

## *Nefropatia (glomerulopatia) membranoasă*

***Definiţie*:** Nefropatia membranoasă (NM) reprezintă un tip de NG caracterizată clinic prin SN impur, histologic prin îngroşarea difuză a MBG, cu/fără proliferare celulară minimă şi terapeutic prin răspuns variabil la corticoterapie.[2,7]

***Terminologie.*** NM mai este denumită şi glomerulopatia extramembranoasă sau glomerulopatia epimembranoasă.

***Epidemiologie***: NM este una din cele mai frecvente cauze de SN la adult, incidenţa maximă fiind întâlnită intre 40 şi 60 de ani, cu un raport B/F =2/1 [11].

***Etiologie***

- ***NM primitivă*** - 78- 85% la adulţi; 25% la copii [12]
- ***NM secundare*** [2,3,7,12]

- boli autoimune: LES, poliartrita reumatoidă, sindrom Sjőgren, tiroidită autoimună, sarcoidoza etc

- infecţii: hepatită virală B sau C, sifilis, boală hidatică etc.

- tumori: carcinoame (plămân, stomac, colon, sân, prostată), limfoame,

- substanţe chimice şi medicamente: AINS, captopril, săruri de aur, săruri de mercur, penicilamina

- cauze diverse: transplant renal, transplant de celule stem hematopoietice, diabet zaharat de tip 2, siclemia

***Patogenia*** NM primitivă este necunoscută, dar se presupune participarea imunităţii umorale, prin apariţia de complexe imune in situ [12]. Autoanticorpii circulanţi de tip Ig G traversează MBG şi se leagă de un antigen endogen din membrana celulelor epiteliale, cu formarea de depozite imune [2,7,12].

În formele secundare de NM, aceste antigene sunt reprezentate de ADN dublu catenar, thyroglobulină, antigenul HBe, antigenul carcinoembrionar şi antigenul prostatic specific[7]. Depunerea CI în spaţiul subepitelial al MBG, determină activarea complementului, cu formarea complexului de atac al membranei (C5b-9) care induce leziuni ale podocitelor cu pierderea permeabilităţii normale a barierei de filtrare glomerulară şi apariţia unei proteinurii masive [3,7, 13]

***Modificări histologice***

*Microscopia optică [3,7]:*

- îngroşarea difuză a MBG la toţi glomerulii, fără proliferare celulară semnificativă;

- coloraţia prin impregnare argentică relevă depozite argirofile (spiculi) pe versantul extern al MBG, cu aspect "în spiţă de roată".
- în evoluţie apare scleroza glomerulară şi modificările tubulo-interstiţiale.[3]

*Imunofluorescenţa*

- depozite granulare de-a lungul MBG constituite din Ig G şi $C_3$ în NM primitivă [7], respectiv Ig G, Ig A şi $C_{1q}$ în NM lupică [2,7].

*Microscopia electronică* [7]

- depozite electron-dense subepiteliale (extra - sau epimembranoase), pe versantul extern al MBG;
- ştergerea proceselor podocitare din vecinătatea depozitelor imune;
- expansionarea MBG cu formare de spiculi.

***Tablou clinico-biologic***

Debutul este insidios cu instalarea progresivă a SN (70% din cazuri), mai rar fiind depistată doar proteinurie non-nefrotică izolată (30% din cazuri) [2,3].

SN este impur dacă sunt prezente [3,7]:

- proteinurie nefrotică
- hematurie microscopică (50% din copii şi 90% din adulţi) [2]
- HTA şi BCR tardiv în cursul evoluţiei bolii.

Datele biologice relevă modificările SN (proteinurie >3,5 g/zi, hipoalbuminemie, hipoproteinemie, hipercolesterolemie) şi valori normale ale complementului seric.

Biopsia renală confirmă diagnosticul, prin modificările histologice caracteristice, prezentate anterior.

***Complicaţii***

1. NM care evoluează cu SN impur poate prezenta:

- complicaţiile SN (tromboza de venă renală frecventă, infecţii, ateroscleroză accelerată datorită dislipidemiei cu manifestări de ischemie coronariană, arterială periferică şi cerebrală)

- complicaţiile HTA (insuficienţă cardiacă, accidente vasculare cerebrale etc)

2. Glomerulonefrita rapid progresivă supraadăugată NM, cu evoluţie rapidă spre BCR [2]

3. IRA:

- prerenală prin hipovolemie

- renală – necroză tubulară acută ischemică după hipovolemie prelungită

3. BCR se instalează la 20% -30% din cazuri după 15-20 de ani de evoluţie [11].

### *Evoluţie şi prognostic*

Evoluţia naturală a NM este variabilă [11]:

- remisiune spontană (25% - 40%)
- apariţia BCR (20% - 30%).

Riscul de progresie a NM spre BCR poate fi apreciat prin monitorizare timp de 6 luni a proteinuriei şi funcţiei renale (rata filtrării glomerulare estimată – eRFG), ca risc scăzut, mediu sau mare, cu încadrarea pacienţilor în 3 grupe prognostice [3,11]:

1. Risc evolutiv scăzut:
   - Funcţie renală normală
   - Proteinuria < 4 g/zi
2. Risc evolutiv mediu:
   - Funcţie renală normală – 6 luni
   - Proteinurie 4 - 8 g/zi
3. Risc evolutiv mare:
   - Bărbat > 50 ani
   - Funcţie renală anormală – 6 luni
   - Proteinurie > 4 g/zi timp de > 1 an
   - Leziuni interstiţiale la biopsia renală.

Prognosticul pe termen lung depinde de severitatea şi persistenţa proteinuriei. După 20 de ani o treime dintre pacienţii cu NM sunt în remisiune completă, o treime prezintă niveluri variabile ale proteinuriei şi ale eRFG şi o treime sunt în stadiul 5 de BCR [12].

### *Tratament*

După încadrarea pacientului într-o grupă de risc de progresie spre BCR, abordarea terapeutică diferenţiată este prezentată în **Figura 4.1**.

Pacienţii cu NM cu risc scăzut de evoluţie spre BCR vor urma tratamentul nespecific şi se va monitoriza timp de 6 luni proteinuria şi eRFG.

La pacienţii cu NM cu risc mediu sau mare de evoluţie spre BCR se va adăuga terapia patogenică (imunosupresoare) timp de 6 luni, cu posibilitate de prelungire.

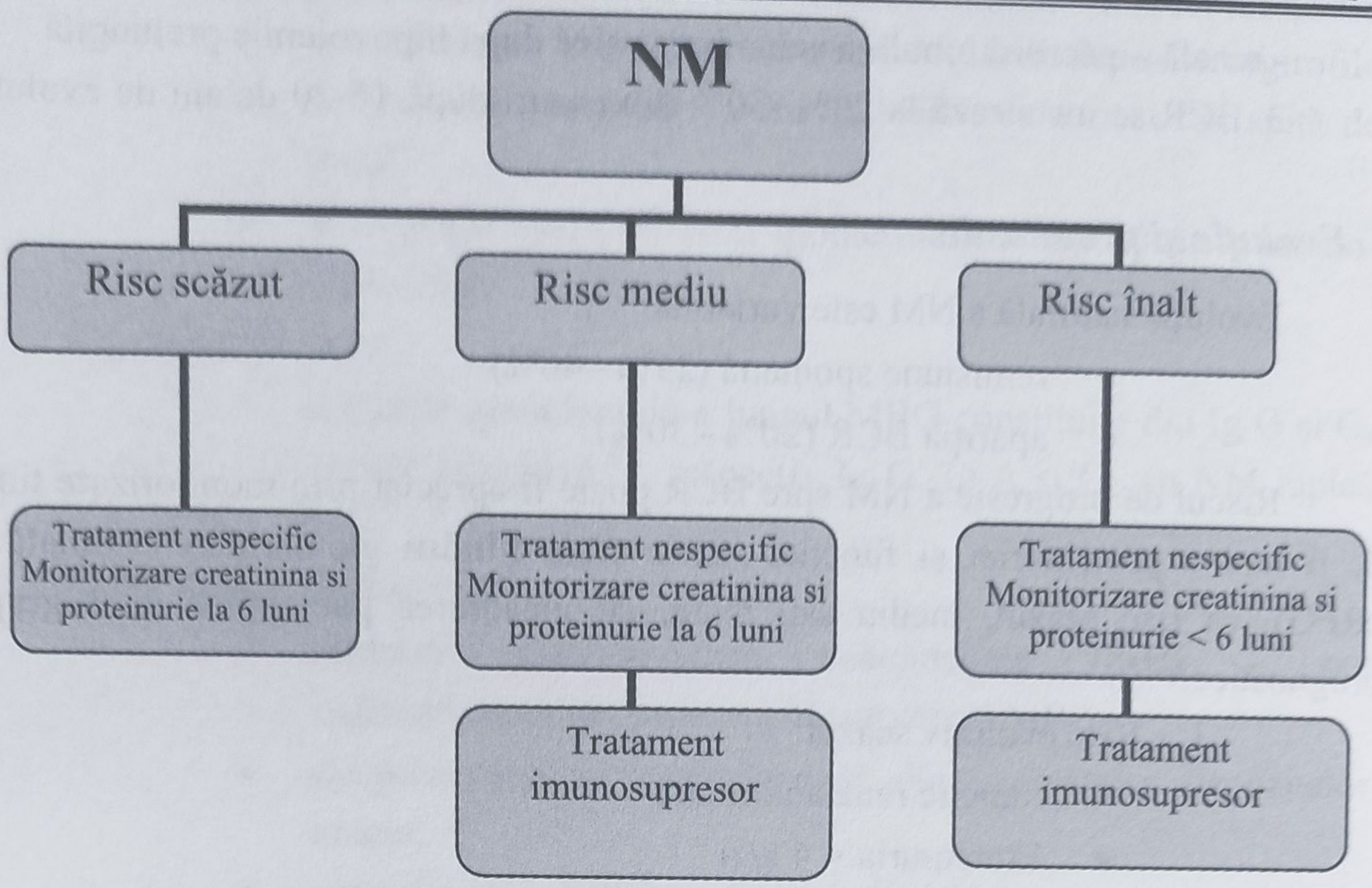


***Figura 4.1:*** *Schema de tratament a NM (adaptat după Cattran)* [14]

*1.Tratamentul nespecific* a fost prezentat anterior în subcapitolul referitor la principiile de tratament al NG.

*2. Tratamentul patogenic*

Iniţierea terapiei imunosupresoare poate să nu fie necesară la diagnosticarea NM, datorită numărului ridicat de pacienţi care pot prezenta remisiune spontană, fiind necesară o perioadă de monitorizare a proteinuriei şi funcţiei renale (eRFG).

Terapia imunosupresoare influenţează mecanismele patogenice ale NM, cu inducerea remisiunii bolii prin reducerea proteinuriei şi păstrarea sau îmbunătăţirea funcţiei renale. Cei mai utilizaţi agenţi imunosupresori în NM sunt:

- corticosteroizii
- agenţii alkilanţi (ciclofosfamida, clorambucil)
- ciclosporina A.

În NM corticoterapia singură nu induce remisiunea bolii şi nu previne evoluţia spre BCR [7]. S-a constatat că asocierea de corticoizi cu agenţi alkilanţi previne sau intârzie evoluţia spre BCR în stadiul 5 [7,12].

Una dintre cele mai utilizate este schema (regimul) Ponticelli cu corticoizi alternativ cu agenţi alkilanţi timp de 6 luni, la pacientii cu NM cu risc mediu de evoluţie spre BCR [3,11]:

Lunile 1, 3, 5:

- Metil-prednisolon 1 g i.v./zi, 3 zile consecutiv, apoi

- Prednison oral, 0,5 mg/kgcrp/zi, 27 de zile.

Lunile 2,4,6:

- Ciclofosfamida 1,5-2,5 mg/kgcorp/zi, po., 30 de zile

sau

- Clorambucil 0,1 - 0,2 mg/kgcorp/zi, 30 de zile (rar folosit datorită efectelor secundare).

La pacienţii cu NM cu risc evolutiv mare (declinul rapid al eRFG) se administrează următoarea asociere imunosupresoare, timp de 6 până la 12 luni [11,12].

- Ciclosporina A 4-5 mg/kgcorp/zi şi
- Prednison 1 mg/kgcorp/zi, în zile alternative.

Alte medicamente imunosupresoare utilizate selectiv la pacienţii la care nu s-a obţinut remisiunea sau au apărut efecte secundare severe la agenţi alkilanţi sau Ciclosporină A sunt Mycofenolatul mofetil (1-2g/zi, per os) şi Rituximab (anticorp monoclonal anti-receptor $CD_{20}$ de pe suprafaţa limfocitelor B, cu efect antiproteinuric)[7,12].

Remisunea (completă sau parţială) se obţine la 70% din pacienţii trataţi [12]. La 40% din cazuri apar ulterior recăderi (reapariţia SN), care se tratează prin reluarea schemei imunosupresoare iniţiale sau înlocuirea Ciclofosfamidei cu Ciclosporina şi invers [3].

### *Glomeruloscleroza focală şi segmentară (GSFS)*

***Definiţie.*** GSFS reprezintă un tip de NG caracterizată histopatologic prin leziuni de glomeruloscleroză care cuprind doar anumiţi glomeruli (leziuni glomerulare focale), iar la nivelul unui glomerul doar unele porţiuni (leziuni glomerulare segmentare)[3].

***Incidenţă.*** GSFS reprezintă una dintre cele mai frecvente NG, GSFS fiind mai degrabă o entitate histologică decât o boală [15]. GSFS reprezintă una din cauzele cele mai frecvente ale sindromului nefrotic, atât la copii (8-10% din SN) cât şi la adulţi (10-20% din SN)[2].

Boala este mai frecventă la negri (peste 50% din SN) şi afectează predominant sexul masculin [3,5].

***Clasificarea etiopatogenică a GSFS (adaptare după Glassock)*** [12]

1) GSFS idiopatică (clasică, perihilară, colabantă, celulară, apicală)
2) GSFS secundară:

a) GSFS prin leziuni ale podocitelor

GSFS ereditară:

- SN congenital (finlandez) - mutaţia genei nefrinei
- GSFS autosomal dominantă - mutaţia genei α actininei 4
- GSFS autosomal recesivă - mutaţia genei podocinei
- GSFS asociată cu alte afecţiuni genetice

GSFS infecţioase: HIV, hepatita B, parvovirusuri

GSFS toxică: pamidronat, heroină

GSFS din neoplazii: limfoame, carcinoame, leucemie

b) GSFS prin adaptare nefronică

- reducerea numărului de nefroni:
- congenitală - agenezie renală unilaterală
- dobândită - nefrectomie parţială pe rinichi unic
- rinichi transplantat de la copil la adult
- NG avansate (NM, nefropatia cu IgA, GNC poststreptococică, nefropatie lupică)
- preeclampsie, nefroangioscleroză
- nefropatie de reflux
- hiperfiltrare glomerulară, fără diminuarea numărului de nefroni:
- nefropatia diabetică [11]
- cardiopatii congenitale cianogene
- obezitate morbidă [11]

3) GSFS "cicatriceală" fără hialinoză.

***Patogenie***

*Etiopatogenia GSFS primitive* este necunoscută, dar se presupune apariţia leziunilor podocitare prin intervenţia unei proteine nefrotoxice circulante de permeabilitate glomerulară (o citokină), a unor infecţii virale sau a unor mutaţii genetice ale unor proteine podocitare [3]. Dintre citokinele implicate, un rol esenţial revine TGF beta care stimulează producţia de matrice extracelulară, inhibă degradarea matricei, activează fibroblaşti, cu rol important în procesul de fibroză (scleroză) glomerulară [7].

Podocitele lezate nu se regenerează, ca urmare pereţii capilarelor rămân denudaţi, cu filtrare crescută a proteinelor plasmatice către spaţiul urinar [4]. Moleculele mari de tipul fibrinogenului, Ig M, fracţiuni ale complementului nu traversează MBG şi se depun subendotelial sub formă de depozite de hialin (hialinoză segmentară). Urmează un proces de fibroză, care nu interesează glomerulul în totalitate (fibroză segmentară). De asemenea, procesul de fibroză nu

afectează toţi glomerulii, unii prezentând un proces de fibroză, alţii nu (glomeruloscleroză focală).

*Patogenia GSFS secundare.* Leziunile podocitare se pot produce prin mai multe mecanisme:

- cel mai frecvent vindecarea unor leziuni glomerulare anterioare prin proces de fibroză (NM, nefropatia cu IgA, GNC poststreptococică etc.) [16];
- agresiune infecţioasă, toxică sau paraneoplazică asupra podocitelor [3];
- vasodilataţia renală cu creşterea presiunii intraglomerulare (nefropatia diabetică, obezitatea morbidă, preeclamsie)[3,4]
- reducerii numărului de nefroni (congenitală sau dobândită) cu hipertrofie compensatorie a nefronilor restanţi, dar fără multiplicarea podocitară. Bolnavii care pierd mai mult de 75% din masa nefronilor au un risc crescut pentru aceste modificări.[3];
- mutaţii genetice ale unor gene care codifică proteinele podocitare. Au fost descrise la bolnavi cu GSFS ereditare mutaţii ale genelor care codifică nefrina (NPHS- 1), podocina (NPHS-2) şi α actina 4[3,12].

***Tablou clinico-biologic.***

În momentul depistării, GSFS se poate manifesta prin [3.12]:

- SN impur cu proteinurie nefrotică >3,5g/zi, neselectivă, persistentă, greu responsivă la tratament, hematurie microscopică, HTA (50% din adulţi) şi alterarea funcţiei renale (BCR la 30% din cazuri);
- proteinurie non-nefrotică (în special în GSFS secundare) [7]
- complement seric normal.

În GSFS secundare sunt prezente simptomele, semnele clinice şi datele biologice şi imagistice ale bolii renale (NG avansate, rinichi unic congenital etc.) sau sistemice (infecţii, neoplazii, consum de medicamente, diabet zaharat, obezitate de gradul 3 etc.) care determină apariţia GSFS.

Diagnosticul este însă formulat, obligatoriu, pe baza biopsiei renale.

***Examenul histologic în GSFS***

*Forma clasică [3,7]*

Microscopie optică: unii glomeruli prezintă zone segmentare de colaps mezangial şi scleroză.

Imunofluorescenţa: IgM şi $C_3$ în regiunile de fibroză.

Microscopie electronică: fuziunea proceselor podocitare a celulelor epiteliale.

*Varianta colabantă*

Microscopie optică: colabarea segmentară sau globală şi scleroza glomerului, hipertrofia şi hiperplazia podocitelor, leziuni tubulointerstiţiale, dilataţii microchistice.

Microscopie electronică: plisarea MBG.

GSFS colabantă are o evoluţie severă, fiind asociată infecţiei cu HIV.

*Varianta apicală*

Microscopie optică: fibroză segmentară localizată în apropierea zonei în care începe tubul proximal, afectând mai mult de un glomerul. Sunt prezente celule spumoase.

Imunofluorescenţa: depozite de IgM şi C3.

Evoluează cu sindrom nefrotic corticosensibil şi are un pronostic favorabil [5].

*Varianta cu leziuni hilare*

Microscopie optică: hialinoză în vecinătatea polului vascular cu dispoziţie segmentară şi focală.

Apare în GSFS primară şi în GSFS asociate cu hipertensiune intraglomerulară sau agenezie renală unilaterală.

*Varianta„ celulară":*

Microscopie optică: hipercelularitate mezangială segmentară şi focală însoţită de o zonă de fibroză adiacentă. Ea se întâlneşte la copilul mic şi are o evoluţie mai bună sub tratament.

***Diagnostic diferenţial***

- între GSFS primitivă şi GSFS secundare
- cu alte NG primitive care prezintă SN sau proteinurie non-nefrotică, pe baza aspectului histologic.

***Evoluţie şi prognostic***

GSFS primitivă are o evoluţie variabilă [3]:

- frecvent progresivă spre BCR, de obicei în 10-15 ani [7];
- remisiune spontană (8%);
- proteinurie persistentă (20% - 30%).

Prognosticul este influenţat de severitatea proteinuriei şi a declinului RFG şi în special de tipul de leziune histologică, GSFS colabantă având un prognostic mai sever. Cel mai fidel factor predictiv pentru evoluţie este inducerea terapeutică a

remisiunii[5]. În GSFS secundare, evoluţia şi prognosticul depind de etiologia bolii de bază.

***Tratament***

1) *Tratamentul nespecific* a fost prezentat anterior.

2) *Tratamentul patogenic*

*Corticoterapia* este utilizată ca tratament iniţial, dar răspunsul la tratament este mai rar decât în GLM [12].

- *la copii [7]:*
  - Prednison 60mg/m²/zi timp de 1 lună urmată de
  - Prednison 40 mg/m² la 2 zile o lună, cu reducerea progresivă lenta a dozei;
  - durata terapiei este de 6 luni.[3]
- *la adulţi:*
  - Prednison 1 mg/kgcorp/zi 2-3 luni, cu reducerea ulterioară a dozei în 2-3 luni, induce remisiune completă la peste 50% din cazuri dupa 6 luni de tratament [3,12]. GSFS la rasa neagră este de obicei corticorezistentă.

Recăderile pot apărea după obţinerea remisiunii.

*Ciclofosfamida* 2 mg/kgcorp/zi per os timp de 3-4 luni este utilă la pacienţii corticorezistenţi (absenţa remisiunii dupa 6 luni de corticoterapie), corticodependenţi sau în cazul recăderilor frecvente [7,12].

*Ciclosporina A* în doza de 5 mg/kgcorp/zi se administrează la pacienţii corticorezistenţi, aceasta inducând remisiunea din prima lună de administrare, dar cu recăderi frecvente, care-i limitează eficacitatea pe termen lung [3].

După transplantul renal, GSFS recidivează pe grefa renală la 20-50% din cazuri [3,5,8]. Plasmafereza posttransplant renal la pacienţii cu GSFS reduce severitatea sau chiar previne recidiva bolii [12].

## B. Nefropatii glomerulare proliferative

### *Glomerulonefritele proliferative mezangiale*

***Definiţie***

Glomerulonefritele proliferativ-mezangiale reprezintă un grup de NG caracterizate histologic prin proliferarea celulelor şi expansiune mezangială.

***Etiologie*** [2,7]

GN proliferativ mezangiale sunt:

1. primitive (cea mai importantă este nefropatia cu Ig A)

2. secundare:

- boli sistemice: LES, purpura Henoch-Schönlein, vasculita necrozantă sistemică, granulomatoza Wegener, boala mixtă a ţesutului conjunctiv, poliartrita reumatoidă;

- neoplazii: carcinoam de colon, rect, plămân; gamapatia monoclonală cu IgA;

- boli infecţioase: GN poststreptococică, endocardita infecţioasă, abcese viscerale.

GN proliferativ mezangiale sunt cel mai frecvent primitive (idiopatice), rare fiind situaţiile în care GN este asociată unei boli cunoscute.

După aspectul în imunofluorescenţă, GN proliferativ mezangiale se clasifică [3].

- GN proliferativ mezangiale cu depozite de Ig A
- GN proliferativ mezangiale cu depozite de Ig M (nefropatia cu Ig M)
- GN proliferativ mezangiale cu depozite de Ig G
- GN proliferativ mezangiale cu depozite de Ig G şi C1q
- GN proliferativ mezangiale cu absenţa depozitelor imune.

Fiecare dintre aceste GN proliferativ mezangiale sunt la rândul lor primitive sau secundare.

### *Nefropatia cu Ig A*

***Terminologie:*** NG primitivă cu depozite mezangiale de Ig A, boala Berger.
***Date epidemiologice.*** Nefropatia cu IgA [3,12]:

- este cea mai frecventă NG primitivă în lume (20-50% din totalul biopsiilor renale pentru NG primitive cronice);
- se întâlneşte mai frecvent la sexul masculin (B/F = 2/1);
- apare la orice vârstă, incidenţa maximă fiind în decadele a-2-a şi a -3-a de vârstă;
- există situaţii de agregare familială a bolii în nordul Italiei şi sudul SUA.

***Patogenie***

La bolnavii cu nefropatie cu IgA s-au constatat valori crescute ale Ig A seric, în special tipul Ig A1 în forma polimerică. Aceasta se însoţeşte de anticorpi anti-IgA1 de tip IgG şi IgM. Se formează complexe imune de tip IgA1- IgG şi IgA1-IgM [3,7].

Fixarea complexelor imune la nivelul mezangiului determină un proces inflamator cu proliferarea celulelor mezangiale şi expansiunea matricei mezangiale.

Factorul genetic este implicat, fapt susţinut de asocierea bolii cu unele antigene HLA şi de agregarea familială în unele cazuri. Nefropatia cu IgA se asociază cu afectări ale mucoaselor: infecţii ale căilor respiratorii (amigdalite, faringite), mai rar infecţii ale tractului urinar. Unii autori consideră boala Berger o boală a sistemului imun al mucoaselor [1].

***Tablou clinico-biologic***

Modalităţile clinico-biologice de prezentare ale nefropatiei cu Ig A sunt [3,12]:

- *episoade de hematurie macroscopică recidivantă,* în 60% din cazuri, precedate cu aproximativ 48 de ore de o afecţiune respiratorie şi mai rar digestivă;
- *hematurie microscopică persistentă*, asociată cu proteinurie non-nefrotică (sub 3,5 g/zi); hematiile sunt frecvent dismorfe, asociate cu hematii eumorfe;
- *sindrom nefrotic* (10%-20%) cu prezenţa edemelor hipoproteice şi a anomaliilor biologice caracteristice;
- sindrom nefritic acut.

HTA este frecventă, rareori fiind severă.

RFG este normală de obicei la momentul stabilirii diagnosticului.

În ser se constată [3,7]:

- creşterea valorii IgA serice şi a CIC cu Ig $A_1$;
- valoare normală a complementului seric;
- uneori reducerea tranzitorie a RFG, semn de IRA în cursul puseelor de activitate ale bolii sau declinul progresiv al RFG după o evoluţie îndelungată a bolii, cu apariţia BCR.[4, 7]

***Examenul histologic*** [3, 7]

*În microscopia optică* se evidenţiază hipercelularitate mezangială difuză sau focală şi expansiunea matricei mezangiale.

*Imunofluorescenţa* relevă predominant depozite mezangiale de IgA (Ig A 1 polimerică) şi de $C_3$. asociate frecvent cu depozite de Ig G şi Ig M.

***Diagnosticul pozitiv*** se bazează pe prezenţa hematuriei macroscopice recidivante asociată cu valori crescute ale IgA seric şi este confirmat de examenul histologic.

***Diagnosticul diferenţial*** al nefropatiei cu IgA se face cu:

- purpura Henoch-Schönlein (forma sistemică a bolii)



B.C.U. "M. EMINESCU" IASI

- GN proliferativ mezangiale secundare [3]:

- din boli hepatice: ciroza hepatică alcoolică, deficit de alfa 1 antitripsină

- din boli gastro-intestinale: boala celiacă, boala Whipple, neoplazii

- din boli sistemice: spondilita ankilopoetică, granulomatoza Wegener, sindrom Goodpasture etc.[11]

- alte NG acute sau cronice
- sindromul Alport
- boala cu membrane subţiri
- tuberculoza renală
- litiaza renală.

***Complicaţii***

- IRA este rar întâlnită, când se asociază cu GN cu proliferare extracapilară sau necroză tubulară acută [3,7]

- BCR apare tardiv, la unii pacienţi.

***Evoluţie***

- prelungită în majoritatea cazurilor, cu episoade de hematurie care se reduc treptat,
- remisiune spontană în 5% din cazuri,
- lent progresivă spre BCR stadiul terminal în 25-50 % din cazuri după 20 de ani de evoluţie [3]

***Prognosticul*** este favorabil în general, fiind NG cu cea mai lentă evoluţie spre BCR în stadiul 5.

***Tratament***

*1) Măsuri nespecifice* sunt indicate la pacienţii cu nefropatie cu Ig A fără factori de progresie spre BCR (funcţie renlă normală, normotensivi, cu hematurie asociată cu proteinurie sub 0,5 g/zi).

Regim igieno-dietetic:

- dietă săracă în substanţe antigenice
- excluderea produselor alimentare care conţin gluten.

Tratament medicamentos:

- antibiotice pentru eradicarea focarelor de infecţie, de obicei amigdaliene.[2]
- antihipertensiv şi antiproteinuric cu IECA şi blocanţii receptorilor de angiotensină (ARB), întârzie evoluţia bolii spre BCR în stadiul 5 [7].

Tratament ORL – amigdalectomia, indicată la pacienţii cu episoade frecvente de amigdalite şi hematurie macroscopică.

*2) Tratament patogenic*

*Corticoterapia* este indicată la bolnavii cu proteinurie moderată de 1-3 g/zi şi funcţie renală normală. Se recomandă schema Pozzi [3]:

- puls-terapia: Metil-prednisolon 1g i.v./zi 3 zile consecutiv, în lunile 1, 3 şi 5, urmată de:
- Prednison 0.5 mg/kgcorp, la două zile, timp de 6 luni.

*Corticoterapia (Prednison 0,5 – 1 mg/kgcorp/zi) asociată cu un imunosupresor (Ciclofosfamida 2 mg/kgcorp/zi oral)*, se aplică la bolnavi corticorezistenţi şi cei cu IRA cu leziuni renale severe la biopsie renală (crescents, necroză tubulară acută). Durata terapiei este de 6 luni [7].

***Glomerulonefritele membranoproloferative (GNMP)***

***Definiţie.*** Glomerulonefrita membrano-proliferativă se caracterizează prin proliferarea difuză a celulelor mezangiale asociată cu îngroşarea pereţilor capilarelor glomerulare datorită depozitelor de complexe imune la acest nivel şi prin îngroşarea MBG.

***Clasificare***

*Clasificare histologică:*

- GNMP tip I cu depozite mezangiale şi subendoteliale.
- GNMP tip II cu depozite intramembranoase
- GNMP tip III cu cu depozite subendoteliale şi în MBG.

*Clasificare patogenică:*

- GNMP tip I: - cu crioglobulinemie mixtă (de tip II sau III): infecţii cu VHC şi VHB, boli de colagen (LES), endocardite bacteriene, neoplazii, limfoame
- fără crioglobulinemie: endocardite, abcese, infecţii cu VHC, VHB, HIV, colagenoze, neoplazii, leucemii, limfoame.
- GNMP tip II:
- asociate cu C3 nefritic factor (C3NeF): lipodistrofie, anomalii retiniene
- associate cu defect de factor H
- GNMP tip III: - cu sau fără factor nefritic complement terminal.

*Clasificare etiologică* [1]:

- *GNMP* idiopatice
- *GNMP* secundare:
- boli cu complexe immune sistemice (LES, crioglobulinemie)
- boli infecţioase (endocardită, abcese viscerale, parazitoze, infecţii cu micoplasma, candidoze)
- boli hepatice (hepatite virale cu VHB şi VHC, ciroza hepatică)

- neoplazii (mielomul multiplu, limfomul Hodgkin, limfomul non-Hodgkin, cancer prostatic, melanom)

- alte boli (lipodistrofia C3NeF, deficite de imunoglobuline, sclerodermie, sindromul Sjögren, cardiopatii congenitale cianogene).

***Patogenia GNMP***

*In tipul I de GNMP* patogeneza bolii este mediată prin complexe imune care se depozitează în mezangiu şi în pereţii capilarelor glomerulare. Acest lucru se întâmplă în cazul infecţiilor cronice (virale, bacteriene, parazitare), în care mecanismele de apărare ale gazdei nu elimină antigenele circulante, sau gazda prezintă deficienţe în clearance-ul complexelor imune circulante.

Scăderea complementului seric reprezintă o caracteristică a majorităţii GNMP, în tipul I hipocomplementemia este produsă prin activarea căii clasice şi se exprimă prin niveluri scăzute de C3 şi C4.

*In tipul II de GNMP* patogenia bolii nu este imună şi este legată de activarea continuă a complementului pe calea alternă.

Cei mai mulţi pacienţi au în ser un auto- anticorp de tip IgG, numit C3 nefritic factor (C3NeF) care determină o activare continuă şi consumul complementului. Nivelele serice ale C3 sunt scăzute, iar C2 şi C4 sunt normale.

Activarea căii alterne a complementului poate aparea şi prin prezenţa unei disfuncţii a unui factor constituitiv inhibitor (factorul H). [1]

***Anatomie patologică***

Macroscopic rinichii sunt măriţi de volum. În fazele avansate, dimensiunile rinichilor pot fi normale sau scăzute.

Din punct de vedere morfopatologic leziunile sunt difuze. *GNMP tip I* se caracterizează prin proliferare mezangială şi endocapilară severă care poate detemină formarea de noduli mezangiali (GN lobulară). În microscopia optică se observă aspectul de dublu contur al membranei bazale glomerulare ("şină de tramvai").

Imunoflorescenţa evidenţiază depozite de Ig şi C3 subendoteliale şi mezangiale. Etiologia GNMP poate fi sugerată de tipul depozitelor imune astfel: depozite extinse de IgG, IgM, IgA, C4 şi C3 sugerează LES, depozite predominant de IgA sugerează o hepatită cronică, depozitele monoclonale de lanţuri uşoare sau grele se asociază cu discraziile plasmocitare.

*În GNMP tip II* microscopia optică evidenţiază îngroşarea MBG şi proliferare endocapilară. În imunoflorescenţă se observă depozite liniare de C3 în pereţii capilarelor, fără depozite de Ig. Aceste depozite apar ca o bandă densă în

centrul MBG şi în matricea mezangială. Acestea se observă şi în membrana bazală a tubilor contorţi, în pereţii capilarelor şi arteriolelor.

*GNMP tip III* se diferenţiază de tipul I numai pe baza caracterelor morfologice şi se caracterizează prin prezenţa pe ambele părţi ale MBG a depozitelor, ce oferă un aspect destrămat sau striat al acesteia.

În leziunile care evoluează spre boală cronică de rinichi se observă atrofie tubulară şi fibroză interstiţială. [1]

***Tablou clinco-biologic***

GNMP se prezintă cu tablou de sindrom glomerular, care poate varia de la proteinurie şi hematurie asimptomatice până la sindrom nefrotic, IRA şi boală cronică de rinichi.

GNMP poate prezenta 4 forme clinice, în momentul diagnosticului:

- sindrom nefritic acut
- sindrom nefrotic cu debut insidios (50%)
- proteinurie şi hematurie descoperită întâmplător
- hematurie macroscopică recurentă.

HTA poate aparea la 1/3 din cazuri, ureea şi creatinina serică pot fi normale sau crescute. Prezenţa unei RFG scăzute de la debut indică un prognostic prost.

Scăderea C3 este severă şi constantă, spre deosebire de GNA unde se normalizează în 4-8 săptămâni. Niveluri persistent scăzute ale C4 se observă în GNMP tip I, ceea ce sugerează activarea complementului pe calea clasică.

In GNMP tip II poate apărea şi scăderea acuităţii vizuale, datorită depozitelor care se observă la nivelul membranei coriocapilare a lui Bruch. [3]

***Diagnostic pozitiv***

Diagnosticul pozitiv este confirmat de biopsia renală la un pacient cu sindrom glomerular.

***Diagnosticul diferenţial*** se face cu alte GN cu complement scăzut (GN postinfecţioase şi GN lupică) precum şi cu GN care evolueaza cu hematurie macroscopică (nefropatia cu IgA).

***Evoluţie şi prognostic***

Evoluţia bolii este lent progresivă, 50% din pacienţi ajungând în 10 ani în stadiul final al bolii cronice de rinichi. Nu există diferenţe de prognostic între cele 2 tipuri de GN. Factori de prognostic negativ sunt: RFG scăzută de la debut, SN persistent şi proliferarea extracapilară.

***Tratament***

*Tratamentul etiologic* se recomandă în formele secundare. Interferonul–alfa în infecţia cu HCV, antibioterapia în infecţiile sistemice.

*Tratamentul patogenic* cuprinde:

- corticosteroizi
- imunosupresoare
- antiplachetare (dipiridamol 75-100 mg de 3x/zi, aspirină 325 mg/zi
- plasmafereza

În GNMP eficienţa tratamentului patogenic este incertă. La copiii cu sindrom nefrotic se recomandă prednison 40mg/$m^2$ la 2 zile, la adulţi, steroizii sunt ineficace. Rezultate bune au fost obţinute recent cu asocierea de prednison cu mijcofenolat mofetil. Asocierea de corticosteroizi cu ciclofosfamidă se recomandă la pacienţii cu scăderea rapidă a RFG şi cu leziuni histologice de proliferare extracapilară.

Tratamentul nespecific constă în controlul valorilor TA, de obicei cu IEC.

La pacienţii cu boală cronică de rinichi stadiul 5 se indică terapia de substituţie a funcţiilor renale prin dializă sau transplant renal. Recurenţa GNMP la pacienţii transplantaţi se întâlneşte la 30-40% din cazuri. [3]

## *Nefropatii glomerulare cronice secundare*

### *Glomerulonefrita din endocardita bacteriană (EB)*

***Definiţie***. Endocardita bacteriană este o boală septică care se manifestă prin leziuni ulcero-vegetante produse prin multiplicarea agentului infecţios.

Germenii implicaţi frecvent în ***etiologia endocarditei bacteriene*** sunt: Streptococcus viridans (care determină o EB subacută) şi Staphylococcus aureus (ce determină, cel mai frecvent, o EB acută).

Afectarea renală din endocardita bacteriană cuprinde:

- glomerulonefrită
- nefrită tubulointerstiţială
- infarct renal prin tromboembolism septic sau aseptic al arterei renale
- abcese renale

Glomerulonefrita apare la 20% din pacienţi, fiind mai frecvent întâlnită la cazurile cu evoluţia endocarditei de lungă durată, cu hemoculturi negative, cu germeni rezistenţi la antibiotice sau la care se iniţiează tardiv tratamentul cu antibiotic.

***Etiopatogenia*** este generată prin complexe imune formate din Ag bacteriene.

***Anatomopatologic*** se caracterizează prin glomerulonefrită proliferativă endocapilară focală şi segmentală asociată cu necroză fibrinoidă şi trombi capilari, în forma subacută a endocarditei bacteriene şi glomerulonefrită proliferativă endocapilară difuză în endocardita bacteriană acută. În microscopia electronică se evidenţiază infiltrate cu monocite şi neutrofile, proliferare endotelială şi mezangială, depozite granulare. În imunoflorescenţă se identifică IgG, IgM, C4, C1q şi $C_3$, în mezangiu şi capilarele glomerulare.

***Tablou clinic.***

Există două forme de EB: focală şi difuză. Forma *focală*, se caracterizează prin sindrom nefritic acut, cu proteinurie minimă, neprogresivă, iar forma *difuză* prin sindrom nefrotic, cu boală cronică de rinichi rapid progresivă, cu valori scăzute ale C3 şi C4. [3]

Sunt prezente semnele clinice ale endocarditei bacteriene: stare generală alterată, febră, frisoane, dispnee, scădere în greute, altralgii, splenomegalie, purpură, noduli Osler, leziunile Janewey, hemoragii ale patului unghial, sufluri cardiace, degete hipocratice. Hipertensiunea arterială şi boala cronică de rinichi sunt rare.

***Paraclinic.***

VSH, fibrinogen şi proteina C reactivă sunt crescute, leucocitoză cu neutrofilie, anemie, C3 este scăzut, sunt prezente crioglobulinele, factorul reumatoid şi CIC. Hemoculturile sunt pozitive la 80% din bolnavi.

***Diagnosticul pozitiv*** se formulează pe baza hemoculturilor pozitive, a echocardiografiei transesofagiane (TEE), care are o sensibilitate net superioară, şi a semnelor sindromului nefritic sau nefrotic.

***Diagnosticul diferenţial*** se face cu nefrita interstiţială acută secundară tratamentului cu antibiotice (cefalosporine, gentamicină), cu reumatismul articular acut, mixomul cardiac, lupsul eritematos sistemic şi cu alte boli infecţioase produse de clamidii, micoplasme, rickettsii.[7]

***Tratamentul***

Are următoarele obiective: eradicarea infecţiei, tratamentul complicaţiilor şi prevenirea infecţiilor.

Tratamentul poate fi medical şi constă în antibioterapie timp de 4-6 săptămâni, adaptată germenului cauzal, sau chirurgical, protezare valvulară. Tratamentul antimicrobian trebuie început cât mai rapid posibil, chiar înaintea izolării unui agent microbian.

Profilaxia cu antibiotice este recomandată la bolnavii cu valvulopatii reumatismale, congenitale sau degenerative, precum şi la bolnavii cu proteze vasculare sau care au avut endocardite infecţioase.

Leziunile renale nu necesită un tratament specific.

***Evoluţie şi prognostic***

Evoluţia este favorabilă, cu vindecarea leziunilor renale, sub tratament antibiotic, la pacienţii cu afectare uşoară a funcţiei renale şi nefavorabil, cu evoluţie spre boală cronică de rinichi stadiul 5, la pacienţii cu forme difuze de glomerulonefrită, cu eRFG redusă şi cu proteinurie masivă. Evoluţia favorabilă este însoţită de scăderea complexelor imune circulante şi ameliorarea fenomenelor clinice.[3]

### *Nefrita de şunt*

Pacienţii cu şunturi ventriculo-atriale, inserate pentru tratamentul hidrocefaliei, dezvoltă o glomerulonefrită mediată prin complexe immune. Aceste şunturi se pot infecta de obicei cu stafilococ.

***Tabloul clinico-biologic*** cuprinde semne generale: stare septică, febră, stare generală alterată, anemie, VSH crescut, proteina C reactivă crescută, C3 scăzut, CIC prezente, crioglobuline, proteinurie, sindrom nefrotic, hematurie.

***Tratamentul*** constă în antibioterapie. Pacienţii pot evolua spre boală cronică de rinichi stadiul 5.

### *Glomerulonefrite postinfectioase*

Cel mai frecvent întâlnit, în asociere cu bolile renale, este Streptococcus pyogenes, dar numeroşi alţi agenţi patogeni pot determina GN: stafilococi, enterobacteriacee, Brucela, Leptospire, Treponema pallidum, pneumococ, mycobacterium tuberculosis.

Infecţia primară poate avea diverse localizări: ORL, digestiv, uro-genital, dentar.

În infecţia cu *stafilococ* rinichiul poate fi afectat în mod direct (abces renal, pielonefrită) sau indirect (prin toxinele microbiene) cu IRA prin nefrită tubulointerstiţială acută. Mecanismul patogenic este imunologic, prin complexe immune circulante. Clinic, afectarea glomerulară constă în sindrom nefritic sau nefrotic.[3]

Leziunile renale parenchimatoase din infecţia cu *mycobacterium tuberculosis* apar prin însămânţarea hematogenă cu bacili Koch, secundară unui

focar tuberculos primar. Prin progresia infecţiei spre căile excretorii urinare apare tuberculoza reno-urinară. Bolnavii cu evoluţie cronică pot dezvolta amiloidoză renală, care se manifestă clinic cu sindrom nefrotic. Tratamentul tuberculozei cu rifampicină poate determina IRA prin nefrită tubulo-interstiţială acută alergică.[1]

Afectarea renală cea mai severă se întâlneşte în infecţia cu *Leptospira icterohaemorrhagiae* şi constă în IRA prin nefrită tubuluinterstiţială acută sau necroză tubulară acută. Leptospirele afectează rinichiul prin acţiune citotoxică directă, prin eliberarea de endotoxine, cât şi prin ischemie tubulară. Afectarea renală poate evolua de la forme uşoare, la forme severe cu IRA, anurie care necesită tratament de substituţie a funcţiilor renale prin dializă.[1]

Şi infecţiile parazitare cronice cu Echinococus, Schistosoma, Plasmodium, s-au asociat cu afectare glomerulară. Mecanismele patogene nu sunt bine cunoscute, afectarea renală constă în GN membranoase sau membrano-proliferative.

### *Glomerulonefrita din poliartrita reumatoidă (PR)*

Afectarea renală în PR constă în următoarele tipuri de leziuni renale:

- glomerulonefrită
- nefropatia prin săruri de aur
- glomerulonefrita cu leziuni minime
- glomerulonefrita proliferativă difuză
- amiloidoza renală (AR)
- nefropatia prin D-penicilamină

***Glomerulonefrita din PR***. *Patogenia* este imună, prin complexe imune circulante depuse pe membrana bazală glomerulară sau mezangiu.

Afectarea renală constă într-o GN mezangială sau GN membranoasă.

***Clinic*** se caracterizează prin proteinurie izolată, sindrom nefritic cronic sau sindrom nefrotic.

***Paraclinic*:** factorul reumatoid este prezent şi IgA crescută.

***Evoluţia*** este favorabilă, progresia bolii cronice de rinichi fiind lentă.

***Tratamentul*** cu prednison şi imunosupresoare se indică numai la pacienţii cu sindrom nefrotic.

***Nefropatia prin săruri de aur*** determină o glomerulonefrită membranoasă care se manifestă clinic prin proteinurie izolată şi sindrom nefrotic. Tratamentul trebuie întrerupt când proteinuria creşte > 2 g/24 ore şi rata filtrării glomerulare scade.

***Amiloidoza renală*** (AR) se întâlneşte la 15% din cazurile de PR. Se manifestă clinic prin proteinurie izolată şi sindrom nefrotic, asociate sau nu cu hematurie microscopică şi evoluţie frecventă spre boală cronică de rinichi stadiul 5.[1]

### *Glomerulonefrita din spondilita ankilozantă (SA)*

Glomerulonefrita din spondilita ankilozantă este o glomerulonefrită cu depozite de IgA. Este rar întâlnită şi se manifestă prin proteinurie mică sau hematurie microscopică, izolate sau asociate. Evoluţia este favorabilă, nu evoluează de obicei, spre boală cronică de rinichi stadiul 5.

Afectarea renală în SA poate fi determinată şi de nefropatiile induse de AINS şi amiloidoza renală.

### *Glomerulonefritele asociate hepatitelor virale*

#### *Glomerulonefritele asociate infecţiei cu virus hepatitic B.*

***Etiopatogenia*** este imună, mediată prin depozite de complexe immune ce conţin Ag ale VHB (HBs, HBc, HBe).

***Anatomie patologică.*** Nefropatia membranoasă şi GN membrano-proliferativă sunt cele mai frecvente forme histologice. În glomeruli sunt depozite de IgG, C3 şi Ag virale.

***Clinic*** sunt prezente semnele afectării hepatice: sindrom astenic, hepatomegalie, splenomegalie, artralgii. Boala renală se prezintă ca sindrom nefrotic asociat cu hematurie microscopică. În ser C3 şi C4 sunt scăzute.

GN membranoasă se întâlneşte mai frecvent la copii, are evoluţie favorabilă, cu remisiune spontană în 60% din cazuri. GN membrano-proliferativă este mai frecventă la adulţi şi are un prognostic nefavorabil, cu evoluţie spre boală cronică de rinichi stadiul 5 în 20 % din cazuri.

***Tratamentul*** constă în interferon-alfa-2b şi lamivudină.[1]

#### *Glomerulonefritele asociate infecţiei cu virus hepatitic C*

***Etiopatogenie.*** Mecanismul de producere a GN associate VHC este immunologic, prin depunerea glomerulară a complexelor immune circulante. Complexele immune conţin factor reumatoid IgM monoclonal sau crioglobuline mixte IgG-IgM. Histologic, forma dominantă este o GN membrano-proliferativă (GNMP) tip I. În imunoflorescenţă se găsesc depozite immune de IgG, IgM şi C3,

subendoteliale şi mezangiale. În infecţia cu VHC se întâlnesc şi alte tipuri de afectare glomerulară: GN proliferativă endocapilară, GN fibrilară, GSFS, GNMP non-crioglobulinemică, GN membranoasă, vasculită a veselor mici intrarenale.

***Clinico-biologic,*** GNMP se manifestă prin grade variate de proteinurie, sindrom nefritic, sindrom nefrotic sau anomalii urinare asimptomatice, asociate cu insuficienţă renală. Semnele de crioglobulinemie sistemică sunt prezente la 50% din cazuri (purpură, artralgii, neuropatie). Manifestări de vasculită sistemică severă şi GN rapid progresivă pot apărea ocazional.

***Tratamentul*** constă în interferon alfa-2b şi ribavirină, 6-12 luni, dar se constată reapariţia viremiei şi a bolii glomerulare după întreruperea terapiei. Corticoterapia, asociată cu interferon poate ameliora, pe termen scurt, formele severe de GN, dar nu influenţează prognosticul pe termen lung.[3]

### *Nefropatia asociată HIV (HIVAN)*

Asocierea de sindrom nefrotic cu glomerulosclerozăfocal segmentară (GSFS) şi insuficienţă renală rapid progresivă este caracteristică HIVAN.

***Patogenia*** ei este necunoscută.

***Tabloul clinico-biologic*** este de sindrom nefrotic cu proteinurie neselectivă, asociată sau nu cu hematurie. Insuficienţa renală este prezentă de la debut şi are evoluţie rapidă spre boală cronică de rinichi stadiul 5.

***Tratamentul*** optim nu este cunoscut. În stadiile incipiente terapia antivirală cu zidovudină are un efect benefic. Corticosteroizii şi imunosupresoarele pot fi nocive la aceşti pacienţi datorită imunodeficienţei. În stadiul final al bolii cronice de rinichi, terapia de substituţie a funcţiilor renale se poate face prin dializă peritoneală sau hemodializă.

### *Nefropatia lupică*

Lupusul eritematos sistemic (LES) reprezintă o boală autoimună cu determinare sistemică şi expresie clinico-biologică variabilă. Complexitatea sa rezultă din posibilitatea afectării concomitente a sistemului musculo-scheletic şi cutanat, a plămânului, cordului, rinichiului şi sistemului nervos central. Afectarea renală din cursul LES cuprinde nefropatia glomerulară lupică, leziunile renale tubulo-interstiţiale şi leziunile vasculare renale.[17]

***Prevalenţă***

LES este cea mai frecventă boală autoimună după sindromul Sjogren, având o prevalenţă de 15-45 cazuri/100.000 locuitori. Predomină la femei (raport F/B= 8-

9/1) de vârstă tânără, cel mai frecvent între 20 şi 30 ani)[3]. Prevalenţa nefropatiei lupice este variabilă, apariţia acesteia fiind semnalată de la debutul LES la 25-50% din cazuri, restul pacienţilor dezvoltând afectare renală glomerulară la 5 ani de la debutul bolii.[17]

***Patogenie***

Tulburările imunologice din LES se caracterizează prin: productie de autoanticorpi, alterarea unor citokine, perturbarea răspunsului imun şi a imunoreglării. Producţia de auto-Ac reprezintă anomalia imunologică esenţială. Aceştia (de tip Ig G sau Ig M) sunt îndreptaţi împotriva a numeroase Ag celulare (nucleare, citoplasmatice şi membranare) şi circulante (Ig, factori ai coagulării).

- **Ac antinucleari** (AAN) sunt cei mai caracteristici, absenţa lor excluzând practic diagnosticul de LES.
- **Ac anti-ADNdc** pot reacţiona încrucişat şi cu alte Ag, inclusiv constituenţi ai MBG (laminină, heparan-sulfat, colagen tip IV), iar prezenţa şi titrul lor se corelează adesea cu riscul de nefropatie lupică.
- **Ac anticitoplasmatici** sunt mai puţin cunoscuţi: Ac antiproteină P ribozomală, antimitocondriali, antilizozomali, anti-ARN.
- **Ac antimembranari** sunt comuni în LES:Ac antihematii, anti-leucocite, antiplachetari, antireceptori (pentru insulină, IL-2)
- **Ac anti-Ig,** de tip factor reumatoid, întâlniţi la 30% din pacienţii cu LES, dar şi în alte afecţiuni: poliartrită reumatoidă, sindrom Sjogren, crioglobulinemie mixtă.
- **Ac antifosfolipidici** asociaţi cu prezenţa complicaţiilor trombotice şi/sau obstreticale.

Prin interacţiunea AG-auto Ac se formează complexe imune, care ulterior se acumulează tisular, în special la nivelul glomerulilor, interstiţiului renal, plexurilor coroide, mezoteliilor, plexurilor capilare din derm şi capilarelor alveolare pulmonare. Aceste complexe imune determină activarea complementului, eliberarea de citokine pro-inflamatorii, factori de creştere, factori chemotactici, enzime lizozomale. Rezultă leziuni inflamatorii tisulare şi manifestări hematologice.[3]

**Nefropatia lupică** implică mai multe mecanisme:

Ac anti-ADNdc se leagă de celulele endoteliale şi mezangiale, atât direct (prin reacţie încrucişată cu Ag glomerulare), cât şi indirect. De asemenea aceştia pot pătrunde în celulele glomerulare şi tubulare renale determinând fie proliferarea,

fie apoptoza acestora. Pot fi capabili să inducă şi eliberarea unor interleukine (IL-1,IL-6,IL-8), molecule de adeziune (ICAM-1) şi factori proagreganţi, acest lucru sugerând rolul lor patogenic în generarea leziunilor glomerulare.

Nucleosomii (complexe ADN-histone) sunt eliberaţi de celulele apoptotice. Ei mediază legarea AAN de tip IgG de constituenţi ai MBG şi sunt capabili să inducă activarea celulelor T.

Activarea complementului pe cale clasică determină activarea mecanismelor pro-inflamatorii şi proliferarea celulelor glomerulare. [3,18]

***Morfopatologie***

Încadrarea morfopatologică a leziunilor renale din LES implică efectuarea biopsiei renale, uneori fiind necesară reiterarea acesteia datorită marii variabilităţi şi a potenţialului de transformare în timp a modificărilor histopatologice iniţiale.[17]

• ***Indicaţii pentru biopsia renală în LES:***

- Stabilirea formelor morfopatologice de nefropatie lupică şi a leziunilor renale asociate
- Identificarea afectării tubulointerstiţiale şi a leziunilor vasculare sau a prezenţei de trombi
- Evaluarea unui pacient cu diagnostic incert de LES.[19]

• **Reevaluarea prin biopsie renală** este utilă la pacienţii care nu au un răspuns adecvat şi la cei care prezintă semne de recădere în cursul evoluţiei bolii:

- Sindrom nefrotic persistent după efectuarea unei terapii complete
- Sediment urinar persistent activ sau recurenţa activităţii sedimentului urinar (hematurie, cilindrii) după obţinerea remisiunii
- Creşterea brutală şi neexplicabilă a creatininei serice. [20]

• *Clasificarea morfopatologică* a nefropatiei lupice propusă şi adoptată de Societatea Internaţională de Nefrologie şi Societatea Internaţională de Patologie Renală, cunoscută ca şi clasificarea *ISN/ RPS-2003*, cuprinde descrierea atât a leziunilor glomerulare, cât şi a celor tubulo-interstiţiale, la care se asociază încadrarea leziunilor vasculare şi a unor forme particulare de podocitopatii.[21]

*Clasificarea ISN/RPS (2003)* cuprinde 6 clase morfopatologice:[21]

**Clasa I-** nefropatia lupică mezangială minimă

**Clasa II-** nefropatia lupică proliferativă mezangială

**Clasa III -** nefropatia lupică focală (<50% din glomeruli)

**-III (A)-** leziuni active

**- III (A/C)-** leziuni active şi cronice

- **III (C)**- leziuni cronice

**Clasa IV**- nefropatia lupică difuză (≥ 50% din glomeruli)

- **IV (S)**- difuză segmentală
- **IV (G)**- difuză globală
- **IV (A)** - leziuni active
- **IV (A/C)**- leziuni active/cronice

-**IV (C)**- leziuni cronice

**Clasa V** - nefropatia lupică membranoasă

**Clasa VI** - nefropatia lupică cu scleroze glomerulare avansate (≥ 90% glomeruli sclerozaţi, fără activitate reziduală)

Evaluările histopatologice efectuate în microscopia optică, imunofluorescenţă şi microscopia electronică permit încadrarea detaliată a aspectelor morfopatologice ale nefropatiei lupice în clasele menţionate.[17]

**Clasa I** se caracterizează prin aspect normal al glomerulilor în microscopia optică, cu evidenţierea depozitelor imune mezangiale prin imunofluorescenţă sau microscopie electronică.

**Clasa II** prezintă hipercelularitate mezangială de diferite grade sau expansiune de matrice mezangială în microscopia optică, însoţite de depozite imune mezangiale evidenţiate prin imunofluorescenţă sau microscopie electronică.

**Clasa III** în care sunt afectaţi sub 50% din glomeruli cu leziuni active sau cronice, segmentare sau globale, proliferative endocapilare sau extracapilare, asociate cu depozite imune subendoteliale. Această formă histopatologică apare la 10-20% din cazuri.

**Clasa IV** cuprinde peste 50% din glomeruli cu leziuni proliferative endo- şi extracapilare, segmentare sau globale, active sau cronice, cu depozite imune subendoteliale, mai exprimate în fazele de activitate a bolii.

**Clasa V** sau nefropatia lupică membranoasă se caracterizează prin îngroşarea difuză a membranei bazale glomerulare şi depozite imune subepiteliale. Această formă se întâlneşte la 10-20% din cazuri.

**Clasa VI** se caracterizează prin cuprinderea a peste 90% din glomeruli în leziuni sclerotice globale care reprezintă vindecarea cicatricială a proceselor inflamatorii anterioare. Se regăseşte la 4% din biopsiile renale efectuate la pacienţii cu LES.

În afara afectării glomerulare din LES, în evaluările morfopatologice se mai descriu şi alte tipuri de leziuni precum nefropatia tubulo-interstiţială, boala vasculară renală, leziunile lupus-like induse de droguri şi nefropatii podocitare sau podocitopatii.[3]

*Nefropatia tubulo-interstiţială*

Leziunile tubulo-interstiţiale (infiltratele interstiţiale, leziunile tubulare), cu sau fără depozite imune de-a lungul membranei bazale tubulare, se asociază frecvent cu leziunile glomerulare.

*Boala vasculară renală*

Implicarea vascularizaţiei renale în cursul nefropatiei lupice cuprinde leziuni de vasculită, microangiopatia trombotică şi tromboza venei renale.[17]

• *Vasculita renală lupică* poate fi observată la 10% din pacienţii cu nefropatie lupică proliferativă difuză şi are la bază depozite imune vasculare localizate de regulă sub endoteliul intact, fără producerea unui fenomen inflamator local. Pacienţii care dezvoltă vasculopatie necrotizantă prezintă hipertensiune arterială severă şi un declin rapid al funcţiei renale.

• Prezenţa anticorpilor antifosfolipidici determină formarea de trombi glomerulari şi vasculari, cu apariţia unei *microangiopatii trombotice*.

• *Tromboza venei renale* se însoteşte de sindrom nefrotic şi apare mai frecvent în contextul nefropatiei lupice membranoase.[17]

***Markeri histologici de activitate şi de cronicitate***

*Markeri de activitate:*

- proliferarea celulară endocapilară,
- proliferarea celulară extracapilară
- prezenţa trombilor
- necroza fibrinoidă
- infiltrat inflamator glomerular sau interstiţial

Fiecare element este notat cu un punctaj de la 0 la 3, în funcţie de severitate. Un scor de actvitate crescut indică necesitatea tratamentului imunosupresiv.

***Markeri de cronicitate:***

- scleroză glomerulară
- semiluni fibroase
- fibroză interstiţială

Fiecare element este notat cu un punctaj de la 0 la 3, în funcţie de severitate. Un scor de cronicitate crescut are o semnificaţie prognostică negativă pentru funcţia renală. [3]

***Tablou clinic***

La tabloul clinic al nefropatiei lupice se asociază, pe lângă manifestările clinice renale, şi manifestările extrarenale ale LES.

• ***Manifestările renale*** se corelează cu formele morfopatologice ale nefropatiei lupice. Doar 25-50% din pacienţii cu nefropatie lupică prezintă semne renale de la debutul LES.

Manifestări clinice:

- proteinurie sau hematurie microscopică asimptomatică
- sindrom nefritic
- sindrom nefrotic ce evoluează lent progresiv spre BCR în aproximativ 10 ani.
- injurie renală acută, în caz de vasculită severă cu tromboze capilare sau semiluni epiteliale
- boală cronică de rinichi de la debut [3,18]

• ***Manifestările extrarenale***

- *Manifestări cutanate:* rash-ul malar (facies„în vespertilio"), leziunile discoide (papule sau plăci eritematoase), erupţii de fotosensibilitate, alopecie, livedo reticularis, vasculită cutanată

- *Manifestări articulare*: artrita la nivelul articulaţiilor mici şi medii, bilateral simetric, simulând un debut de PR

- *Manifestări seroase*: pleurezie (exudat sero-citrin sau hemoragic), pericardită lupică (decelabilă prin frecătură pericardică sau revarsat lichidian de tip exudat, în cantitate mică, de obicei, rareori poate determina tamponadă)

- *Manifestări cardiace*: miocardita lupică, endocardita verucoasă Liebman-Sachs leziuni valvulare mitrale şi aortice, coronarita lupică

- *Manifestări neuro-psihice*: meningita aseptică, epilepsia, psihoze majore, depresie, crize epileptice

- *Manifestări hematologice*: anemia (adesea normocromă, normocitară, aregenerativă), leucopenia (asociată cu limfopenie, neutropenie), trombocitopenia

- *Manifestări digestive*: hepato-splenomegalia, vasculita mezenterică, pancreatita acută

- *Manifestări pulmonare*: pneumonia lupică pe fond vasculitic (cel mai frecvent)

- *Manifestări oculare*: vasculită retiniană, cherato-conjunctivita sicca

- *Manifestări vasculare*: sindrom Raynaud, purpură vasculară la nivelul membrelor inferioare. Atât manifestările extrarenale, cât şi, unele manifestări renale din cadrul nefropatiei lupice au la bază leziunile de vasculită necrotizantă şi infarctizări ale vaselor mici din organele implicate.[7]

***Tablou biologic***

- Sindrom inflamator: VSH crescut, fibrinogen crescut, proteina C reactivă crescută
- Anemie, leucopenie, trombocitopenie
- Ig G crescute
- Markeri imunologici:
  - *anticorpi antinucleari* au o mare sensibilitate diagnostică, un titru AAN<1/40 practic exclude LES, dar au specificitate redusă
  - *anticorpi anti-ADN dublu catenar* au specificitate mare în LES şi un titru crescut se corelează cu activitatea bolii
  - *anticorpi anti Sm* (prezenţi numai în LES, au specificitate de 100%)
  - anticorpi anti-Ro, anticorpi anti-La, anticorpi anti-C1q, anticorpi antiendoteliali
  - *anticorpi antifosfolipidici* (anticardiolipinici, anti beta 2 glicoproteina 1, antiprotrombinici, anticoagulantul lupic); pot fi prezenţi în 40-50% din cazuri
  - *scăderea fracţiunilor C3, C1q, C4, C2.*
  - *anticorpi în relaţie cu manifestările extrarenale*: anticorpi antihepatocitari, anticorpi antimitocondriali, anticorpi antineuronali, anticorpi antitrombocitari, anticorpi antilimfocitari, anticorpi antieritrocitari, anticorpi antileucocitari.[7,3]

***Diagnostic pozitiv***

Conform clasificării Societăţii Americane de Reumatologie, pentru diagnosticul de lupus eritematos sunt necesare şi suficiente oricare 4 criterii din următorele 11:

**1.** rash malar
**2.** lupus discoid
**3.** fotosensibilitate
**4.** ulcere orale
**5.** artrita
**6.** serozita (pleurezie sau pericardită)
**7.** nefropatia lupică
**8.** manifestările neuro-psihice
**9.** modificări hematologice
**10.** anticorpi anti ADN dublu catenar sau celule lupice sau anticorpi anti-Sm
**11.** anticorpi antinucleari [3,19]

***Diagnostic diferenţial***

Nefropatia lupică trebuie diferenţiată de alte nefropatii glomerulare care pot avea un tablou clinico-biologic asemănător:

- Purpura Henoch-Schönlein
- Endocardita bacteriană
- GNA poststreptococică
- Sindromul Goodpasture
- GNC primitive[7]

***Complicaţii***

- Injuria renală acută
- Boala cronică de rinichi
- Hipertensiunea arterială
- Acidoza tubulară distală
- Infecţiile bacteriene, virale (virusul citomegalic, virusul varicelo-zosterian)
- Neoplazii, limfoame maligne
- Complicaţii cardiace: infarctul miocardic
- Complicaţii trombotice: tromboze arteriale şi venoase extinse, simptome neurologice, avorturi spontane repetate, trombocitopenie, anemie hemolitică, leziuni valvulare endocardice. Impactul sindromului antifosfolipidic la nivel renal se remarcă prin tromboze ale vaselor renale mari, cu declin brutal al funcţiei renale. [18]

***Evoluţie***

Aproximativ 50% din pacienţi dezvoltă hipertensiune arterială şi boală cronică de rinichi după 10 ani de evoluţie.[19]

***Prognostic:***

Formele mezangială minimă şi proliferativă mezangială au un prognostic mai bun decât formele proliferative focale şi difuze, care se însoţesc de alterare severă a funcţiei renale şi proteinurie semnificativă.[7]

În unele cazuri, diagnosticul precoce de nefropatie lupică şi iniţierea unei terapii adecvate se pot însoţi de evoluţie favorabilă, independent de clasa histopatologică.

Sarcina poate agrava evoluţia nefropatiei lupice, mai ales atunci când se asociază şi cu sindromul antifosfolipidic.[7]

***Tratament***

Premizele alegerii unei scheme terapeutice adecvate implică aplicarea unor criterii definitorii în aprecierea eficienţei tratamentului aplicat.

Pot fi aplicate următoarele definiţii:

- *Remisiune incompletă (parţială)* (American College of Rheumatology 2006):

- Creatinină serică ≤ 1.2 mg/dl şi creşterea cu 25% a eRFG dacă valorile iniţiale au fost scăzute

- Proteinurie între 0.21-2g/24h

• *Remisiune completă*:[22]

- Creatinină serică ≤ 1.2 mg/dl şi o creştere cu 25% a clearance-ului de creatinină dacă valorile bazale au fost anormale

- Proteinurie < 0.2g/24h

- Sediment urinar inactiv definit ca ≤ 5 eritrocite/câmp microscopic cu putere mare; absenţa cilindrilor urinari. [22]

***Tratament patogenic***

Opţiunea pentru o anumită schemă terapeutică se face în raport cu formele anatomo-patologice de nefropatie lupică, încadrate în cele 6 clase propuse de ISN/RPS.

*Clasa I* şi *clasa II* au un prognostic relativ bun. Din acest motiv tratamentul iniţial este simptomatic, non-imunologic (antihipertensiv, antiproteinuric, hipolipemiant). Doar formele clinice cu aspect evolutiv (proteinurie semnificativă, sediment urinar activ) vor fi tratate mai agresiv cu medicaţie patogenetică.[5,22]

*Clasa III* şi *clasa IV* au prognostic mai rezervat şi vor fi, de regulă, abordate cu scheme terapeutice adecvate, care de cele mai multe ori implică asocieri între corticoterapie şi imunosupresoare.[8,9]

*Clasa V*, având în vedere evoluţia imprevizibilă şi adesea progresivă, este tratată cu scheme terapeutice patogenetice.

Tratamentul patogenetic al nefropatiei lupice implică o terapie de inducţie a remisiunii şi o terapie de menţinere a acesteia.[22]

**Tratamentul de inducţie** constă în corticosteroizi şi medicaţia imunosupresoare, asociate în scheme diferite ca doze şi durată de administrare. Tratamentul de inducţie se adresează în mod special claselor III şi IV ale nefropatiei lupice. În practica clinică tratamentul nefropatiei lupice se efectuează conform recomandărilor National Institutes of Health (NIH) şi Euro-lupus Nephritis Trial.

***National Institutes of Health*** (NIH) utilizează asocierea:

→ *metilprednisolon* pulsuri de 1g i.v./zi 3 zile consecutiv, urmate de metilprednisolon 0.5 mg/kgcorp/zi, oral, 8 săptămâni, cu scăderea progresivă până la doza de întreţinere de 0.25 mg/kgcorp în regim alternant la două zile, timp de minimum 2 ani, ***plus***

→ *ciclofosfamidă* pulsuri de 750 mg/m$^2$s.c, i.v./lună, 6 luni consecutiv, urmate de câte un puls la 3 luni, timp de 24 de luni.[23]

După primii 2 ani de terapie, se continuă terapia cu azatioprină 2mg/kgcorp/zi, oral, plus prednison 10mg/zi, oral, 2 ani. Prednisonul, în doză de 0.25mg/kgcorp/zi, se administrează încă un an.

**Euro-lupus Nephritis Trial** [24] recomandă:

→ *ciclofosfamidă* 500mg i.v./la 2 săptămâni, 6 pulsuri (doza totală de 3g) ***sau*** 0.5g/m2 i.v./lună, 6 pulsuri, ***plus***

→ *metilprednisolon* 750mg i.v./zi în 3 pulsuri, urmate de prednisolon 0.5mg/kgcorp/zi, oral, 4 săptămâni, cu scăderea progresivă a dozei până la doza minimă de întreţinere (10mg/zi, în regim alternativ).

La 2 săptămâni de la ultimul puls de ciclofosfamidă, se continuă terapia cu *azatioprină*, 2mg/kgcor/zi, oral, timp de minimum 30 luni.

***Regimuri care utilizează în terapia de inducţie mycofenolatul de mofetil***

Se recomandă utilizarea mycofenolatului mofetil: 2g/zi, 24 luni, plus prednison oral.[17,7]

Regimurile cu mycofenolat mofetil par a fi superioare celor cu ciclofosfamidă, mai ales la pacienţii cu funcţie renală normală şi proteinurie moderată.[17]

**Plasmafereza** nu pare să aducă beneficii adiţionale în terapia de inducţie a nefropatiei lupice, cu excepţia cazurilor care se insoţesc de prezenţa anticorpilor antifosfolipidici.[12]

**Rituximab** este un anticorp monoclonal împotriva receptorului CD20 de pe suprafaţa limfocitelor B, determinând depleţia acestora. S-a utilizat doar în studii restrânse ca număr de pacienţi cu nefropatie lupică clasa III-IV, în doze de 0.5-1g i.v., două administrări la interval de 2 săptămâni (ziua 1 şi 15), în asociere cu corticosteroizi, plus azatioprină sau mycofenolat mofetil sau metotrexat sau ciclofosfamidă.[17]

***Blocada căii costimulatoare a cooperării limfocitelor T şi B prin interferarea moleculelor costimulatoare de pe limfocitele*** T reprezintă un tratament de perspectivă în lupus.

Au fost testaţi experimental anticorpii monoclonali umanizaţi anti CD-40L (testat şi clinic) şi antigenul 4 al limfocitului T citotoxic (CTLA-4) analog structural al antigenului CD28 exprimat de limfocitele T citotoxice, dar şi de limfocitele T helper, având rol reglator în răspunsul imun al celulelor T. CTLA-4 intră în competiţie cu CD28 pentru aceeaşi liganzi B7 de pe celulele prezentatoare de antigen, având însă o mai mare aviditate pentru aceştia decât CD28. Astfel captarea B7 de către CTLA-4 antagonizează costimularea dependentă de CD28. [25]

• ***Tratamentul de întreţinere al nefropatiei lupice***

După efectuarea tratamentului de inducţie regimurile de întreţinere utilizează:

- *Pulsuri de ciclofosfamidă* 750mg/m$^2$s.c./la 3 luni, 2 ani sau
- *Azatioprină* 2mg/kgcorp/zi, 2 ani sau
- *Mycofenolat mofetil* 1-2g/zi, 2 ani sau
- *Ciclosporină* 2 ani

Prednisonul se continuă în paralel cu tratamentul imunosupresor menţionat, cu reducerea treptată a dozelor cu 5-10 mg/săptămână, iar apoi mai lent, cu aproximativ 1 mg/zi/lună, începând de la doze sub 10 mg/zi.[17]

• **Tratamentul recăderilor** de tip nefritic sau de tip nefrotic impune reconsiderarea oportunităţii reiterării tratamentului de inducţie. Uneori este necesară repetarea biopsiei renale pentru a diferenţia leziunile renale active de cele cronice, care pot da aspecte biologice similare. Modificarea izolată a serologiei LES nu justifică reluarea tratamentului de inducţie.[25]

• **Tratamentul simptomatic** asociat tratamentului patogenic

- *Tratamentul antihipertensiv şi antiproteinuric* cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei II şi blocanţi ai receptorilor de angiotensină II trebuie să conducă la o tensiune arterială ţintă de 130/80 mmHg şi o proteinurie < 500 mg - 1g/24h.[17]

- *Tratamentul hipolipemiant cu statine* trebuie să asigure un nivel al LDL-colesterolului < 80-100 mg/dl.[17]

• Tratamentul profilactic al efectelor secundare osoase ale corticoterapiei utilizează: suplimente de calciu oral, vitamina D, bifosfonaţi.[17,7]

## Glomerulonefritele asociate cu drogurile

***Nefropatia asociată cu heroina*** – apare şi cazul consumului cronic de heroină.

Se manifestă în principal prin tabloul clinico-biologic al sindromului nefrotic. *Examenul morfopatologic* evidenţiază leziuni de glomeruloscleroză segmentară şi focală.

Imunofluorescenţa poate releva depuneri de IgM şi C3 în zona afectată de procesul de scleroză.

În cursul *evoluţiei bolii* se poate instala retenţia azotată care poate evolua progresiv. Sistarea consumului drogului poate duce la oprirea evoluţiei bolii şi chiar dispariţia afectării funcţionale renale. S-au mai descris manifestări asemănătoare la consumatori de alte droguri: pentazocina, tripelennamina.[26]

*Nefropatia asociată cu medicamente*

***Săruri de aur***: Medicaţia cu săruri de aur face parte din arsenalul terapeutic al poliartritei reumatoide. În cursul tratamentului cronic cu preparate terapeutice pe bază de săruri de aur, se asociază în principal leziuni de nefropatie membranoasă. Rareori apar manifestări de boală cu leziuni minime. [5,22]

***Captoprilul***: se poate asocia cu leziuni de nefropatie membranoasă. Clinico-biologic se manifestă prin proteinurie care poate evolua cu tabloul clinico-biologic al sindromului nefrotic.[8]

***D-penicillamina***: utilizarea cronică a acestui preparat poate duce la leziuni renale variabile. Clinico-biologic se manifestă prin proteinurie care frecvent poate lua aspectul sindromului nefrotic.

Leziunea morfopatologică cea mai frecvent întâlnită este cea de nefropatie membranoasă. Rareori se constată boala cu leziuni minime sau leziuni de glomerulonefrită. Prin sistarea tratamentului se poate observa regresia proteinuriei.[5,22]

***Tratamentul cu Interferon*** se poate asocia cu GN cu leziuni minime, cu leziuni de scleroză segmentală şi focală şi cu leziuni de GN proliferativă cu semilune.[16]

***Tratamentul cu litiu*** se poate asocia cu leziuni glomerulare: boală cu leziuni minime, cu leziuni de glomeruloscleroză segmentală şi focală, nefropatie membranoasă.

***Tratamentul cu anticonvulsivante*** de tipul trimethadionei poate prezenta pe parcursul acestuia manifestări renale de tipul sindromului nefrotic.[26]

## Glomerulonefrite secundare disproteinemiilor şi paraproteinemiilor

***Leziunile glomerulare din gamapatia monoclonală benignă.***

*Hiperglobulinemia esenţială*

Este o gamapatie monoclonală de cauză necunoscută. Are la bază o displazie medulară cu producere excesivă de plasmocite. Acestea sintetizează în exces imunoglobuline monoclonale. Afectarea renală are o incidenţă redusă. Se manifestă prin microhematurie şi/sau proteinurie.

*Microscopia optică* relevă o leziune glomerulară de tip proliferativ focal. Alte leziuni mult mai rar semnalate sunt cele de tip leziuni minime, nefropatie membranoasă, glomerulonefrita membranoproliferativă.

*Imunofluorescenţa* poate evidenţia depozite de imunoglobuline (IgG şi IgM) şi complement (C3).[26]

*Nefropatia prin depuneri de lanţuri de imunoglobuline*

**Se descriu depuneri de:**

- lanţuri uşoare
- lanţuri grele
- lanţuri uşoare şi grele

Cauza acestei nefropatii este reprezentată de o perturbare sistemică a producţiei şi asamblării lanţurilor de imunoglobuline.

**Boala depunerii de lanţuri uşoare**

Nefropatia se caracterizează prin depunerea de lanţuri uşoare la nivelul glomerulilor. Acestea pot fi lanţuri kapa sau lambda. Glomerulopatia nodulară se evidenţiază atât în mielomul multiplu, cat şi în alte boli însoţite de eliminări de lanţuri uşoare (macroglobulinemia Waldenstrom).[3,17]

***Morfopatologie***

MO: se prezintă ca o glomerulopatie nodulară cu o depunere de material amorf, eozinofilic. Se realizează noduli compuşi din lanţuri uşoare şi proteine care se depun în matricea extracelulară. Procesul începe în mezangiu. Infiltraţia cu celule plasmocitare este semnalată uneori în cazul mielomului multiplu. Amiloidoza (AL) este semnalată la bolnavii cu mielom multiplu.

IF: relevă lanţuri uşoare de un singur tip (kapa sau lambda).

ME: depozite de lanţuri uşoare subendoteliale de-a lungul peretelui capilarului glomerular. Ele mai pot fi observate de-a lungul MB tubulare. Depozitele pot fi prezente şi în mezangiu.

***Tablou clinico-biologic***

Boala se însoţeşte de proteinurie, care poate îmbrăca uneori tabloul unui sindrom nefrotic, microhematurie, hipertensiune arterială, alterarea funcţiei renale.

***Diagnosticul pozitiv*** se formulează pe baza:

- tabloului clinic: paloare, astenie fizică, dureri osoase;
- biologic: anemie marcată, VSH crescut, proteine de inflamaţie crescute, calciu seric crescut, acid uric crescut, creatinina serică crescută, electroforeza proteinelor urinare şi serice cu bandă monoclonală, proteine serice crescute, imunograma evidenţiază valori crescute ale IgG sau IgA sau ale lanţurilor

uşoare. Metodele imunohistochimice identifică tipul de mielom.

- examenul de urină relevă proteinurie, proteina Bence Jones fiind frecventă.
- examenul radiologic relevă leziunile de osteoliză.
- biopsia medulară cu peste 10% plasmocite pe mielogramă clarifică diagnosticul.[3,26]

***Diagnosticul diferenţial*** se face în primul rând cu alte gamapatii monoclonale: gamapatia monoclonală benignă, cu alte hemopatii maligne.

***Evoluţie.*** Boala poate evolua spre mielom multiplu sau boala Waldenstrom, iar acestea se pot însoţi de amiloidoză. Mielomul multiplu complicat cu afectarea renală are o durată de supravieţuire redusă, în medie 3 ani. Tratamentul modern aplicat cât mai precoce prelungeşte durata de viaţă.[17,3,18]

***Complicaţii***

- boala evoluează rapid spre boală cronică de rinichi ≥ stadiul 3;

- bolnavii prezintă complicaţii cardiovasculare datorate sindromului de hipervâscozitate sanguină;

- deoarece rezistenţa la infecţii este scăzută sunt prezente numeroase complicaţii infecţioase.[13]

***Prognostic***. Sub tratament se obţine o rată mai bună de supravieţuire.

***Tratament***

• *Corticoterapia* este asociată cu chimioterapie (melphalan) şi are ca obiectiv diminuarea producerii de paraproteine.

• *Tratamente moderne*: Talidomida şi inhibitori proteozomali.

Alte măsuri terapeutice:

• Se creşte consumul de *lichide* pentru a realiza o bună hidratare, şi a combate sindromului de hipervâscozitate.

• *Tratamentul anemiei*: transfuzii, eritropoietina

• *Tratamentul hiperuricemiei*: allopurinol

• *Tratamentul hipercalcemiei*: bisfosfonaţi

• *Plasmafereza*: are un efect de îndepărtare a paraproteinelor aflate în circulaţie şi ameliorează sindromul de hipervâscozitate.

• *Transplantul de celule stem* reprezintă o opţiune terapeutică modernă care are drept obiectiv readucerea sistemului hematopoetic la parametrii funcţionali. Reprezintă un tratament de perspectivă.

• *Tratamentul profilactic*: se evită stările de deshidratare, utilizarea diureticelor de ansă, a antiinflamatoarelor nesteroidiene, a substanţelor de contrast.[26,27]

***Leziunile renale din boala lanţurilor grele***

Se datorează unei discrazii plasmocitare cu producerea în exces de lanţuri grele care se depozitează în diverse ţesuturi, inclusiv la nivel renal, unde realizează o nefropatie asemănătoare cu nefropatia din boala lanţurilor uşoare. Există şi o formă mixtă în care se produc în exces atât lanţuri uşoare cât şi lanţuri grele.[7]

***Tablou clinico-biologic***: proteinurie, uneori sindrom nefrotic, hipertensiune arterială, alterare funcţională renală.

Electroforeza şi imunoelectroforeza pun în evidenţă în ser şi în urină bandă monoclonală. Tehnicile imunohistochimice precizează diagnosticul. O caracteristică a acestei afecţiuni o reprezintă hipocomplementemia.[3,7,22]

***Examen morfopatologic***

MO: leziune glomerulară sclerozantă nodulară. Uneori sunt prezente zone de proliferare extracapilară.

IF: este pozitivă pentru lanţuri grele ale imunoglobulinelor.[27]

***Tratament***

• melphalan şi corticoterapie;

• de perspectivă: transplant de celule stem.[27]

***Nefropatia din macroglobulinemia Waldenstrom***

***Tablou clinic:*** astenie, scădere în greutate, hepatomegalie, splenomegalie, paloare, sindrom hemoragipar (sângerări), neuropatie, tulburări vizuale.

***Tablou biologic***: anemie, sindrom de hipervâscozitate, VSH crescut, electroforeză cu bandă monoclonală în zona beta. Imunoelectroforeza evidenţiază creşterea valorii IgM.

Examenul urinii: hematurie microscopică, proteinurie uneori nefrotică.[7,22]

Probele funcţionale renale: arată afectarea funcţiei renale, declin al RFG,uneori se instalează injurie renală acută.

Examenul ecografic: rinichi măriţi de volum.[22]

***Forme clinice***

*- Injurie renală acută:* examenul morfopatologic relevă glomeruli cu trombi ocluzivi intraglomerulari, iar imunofluorescenţa identifică la nivelul trombilor IgM.

*- Glomerulonefrita mezangio-proliferativă* în cazul prezenţei de crioglobuline I şi II

- *Nefropatie prin depunere de cilindrii intratubulari* asemănătoare celei din mielomul multiplu
- *Amiloidoza.*[26]

***Tratament***

- corticoterapie şi agenţi alkilanţi
- plasmafereza
- transplantul de celule stem
- interferon alfa
- rituximab
- fludarabina, clodribina.[26]

## *Bibliografie*


1. **Ursea N.** Boala glomerulară în *Tratat de Nefrologie*, Ediţia a-IIa, volumul II, Fundaţia Română a Rinichiului, Bucureşti 2006: 1553-1727, 2625-2688.
2. **Matei I.** Bolile glomerulare în Medicină internă volumul IV. Bolile aparatului renal. (sub redacţia Gherasim L). Editura Medicală Bucureşti 2003: 35-142.
3. **Covic A., Segall L.** Glomerulopatii în *Manual de nefrologie*. Editura Polirom Iaşi 2007: 77-115, 133-156.
4. **Spătaru D, Bogeanu C.** Glomerulonefritele în *Tratat de nefrologie (sub redactia Ciocâlteu Alexandru)*. Editura Naţional Bucureşti 2006: 285-332.
5. **Nicolae Ursea.** *Manual de Nefrologie*, Fundaţia Română a Rinichiului, Bucureşti, 2001: 667-722
6. **Nicolae Ursea.** *Esenţialul în Nefrologie*, Fundaţia Română a Rinichiului, Bucureşti, 2000: 227-258.
7. **Gheorghe Gluhovski.** Glomerulonefrite cronice primitive în *Manual de Nefrologie Clinică*, Vol. 1, Editura Mirton, Timişoara 2008: 71-134, 241-253.
8. **Glassock RJ, Cohen AH, Adler SG**. Primary glomerular disease in Brenner and Rector.s *The kidney*, 5-th ed., Ed Saunders Philadelphia1996: 1392-1472.
9. **Levy J., Pusey C.D.,Davison A.M., Cameron J.S., Grunfeld J.R., Ponticelli** C., Ritz E., Winearls C.G., van Ypersele C. *Oxford textbook of Clinical Nephrology* 3-rd ed. Oxford Univ.Press. Oxford 2005, vol.1: 559- 577.
10. **Ursea N.** Insuficienţa renală cronică în *Tratat de Nefrologie, vol. I.* Editura Fundaţia Română a Rinichiului 2006: 1057-1418.
11. **Steddon S., Ashman N., Chesser A., Cunningham I.** *Oxford Handbook of Nephrology and Hypertension*. Oxford University Press.2006: 360-399.
12. **Glassock RJ.** Parenchymal Renal Diseases in *Educational Review Manual in Nephrology*. 2008: 91-101.
13. **Ronco P, Debiec H.** Molecular pathomechanisms of membranous nephropathy: from Heymann nephritis to alloimmunization. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1205-1213.
14. **Cattran D**. Management of membranous nephropathy: when and what for treatment. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 1188-1194.
15. **Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P et al**. A 10-year fellow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995; 48: 1600- 1608.

16. **Schnaper H.W., Robson A.M., Knopp J.B.** Nephrotic syndrome: minimal change nephropathy, focal segmental glomerulosclerosis and collapsing glomerulopathy in Schrier R.W. *Diseases of the Kidney and urinary tract* 8-th edition Ed.Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2007: 1585-1672.

17. **Ligia Petrică.** *Actualităţi în Nefrologie*, Editura Mirton, Timişoara, 2009: 5-45

18. **Mok CC, Lau CS**, *Pathogenesis of systemic lupus erytematosus*. J Clin Pathol 2003; 56: 481-490

19. **Ponticelli C, Altieri P, Scolari F et al**. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 4-51.

20. **Bajaj S, Albert L, Gladman DD *et al.*** Serial renal biopsy in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2000; 27: 2822-2826

21. **Weening JJ, D Agati VD, Schwartz MM et al.** The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:241-250

22. **Nicolae Ursea.** *Tratat de Nefrologie*, vol II. Editura Artprint, Bucureşti, 1994: 647-735.

23. **Illei GG, Austin HA, Crane M *et al.*** Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med* 2001; 135: 248-253

24. **Houssiau FA, Vasconcelos C, D.Cruz D *et al.*** Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2121-2131

25. **Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, Cooper ME.** Randomised controlled- trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ 2000*: 321, 7274, 1440-1444

26. **Appel GB, Cook T, Hageman G *et al***. Membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease)**:** an update. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1392-140

27. **Ronco PM, Avcouturier P, Moulin**. Renal Amyloidosis and glomerular diseases with monoclonal immunoglobulin deposition in Johnson R.J, Feehally J. *Comprehensive clinical Nephrology* 2-nd ed Ed Mosby. Edinburgh 2004: 387-401

# CAPITOLUL 5 - NEFROPATIA DIABETICĂ

*EUGEN MOŢA, NICOLAE MIRCEA PANDURU, MARIA MOŢA*

***Definiţie***

*Nefropatia diabetică (ND)* este o complicaţie cronică a diabetului zaharat (DZ), care apare atât în DZ tip 1 cât şi în DZ tip 2, la 20-40% din cazuri şi reprezintă cea mai frecventă cauză a bolii cronice de rinichi Deşi ND este considerată o complicaţie cronică microangiopatică a DZ, alături de retinopatia şi neuropatia diabetică, variabilitatea, evolutivitatea şi complexitatea deosebită a leziunilor din ND la pacienţii cu aceeaşi durată a bolii, acelaşi grad de echilibru metabolic şi aceiaşi factori de risc asociaţi, au impus redefinirea acestei complicaţii.

În rinichiul diabetic există două mari categorii de leziuni:

*Leziuni specifice diabetului,* cunoscute generic sub denumirea de nefropatie diabetică, reprezentate de glomeruloscleroza diabetică, care reprezintă localizarea microangiopatiei diabetice la nivelul rinichiului. Ele sunt reprezentate de:

- glomeruloscleroza nodulară (Kimmelstiel Willson) descrisă pentru prima oară în 1930;
- glomeruloscleroza difuză (Fahr- Bell);
- glomeruloscleroza exudativă (Spühler – Zollinger);

*Leziuni nespecifice,* similare altor nefropatii, dar cu frecvenţă mai mare şi evoluţie particulară, cum ar fi:

Ateroscleroza renală (macroangiopatia renală diabetică): se identifică anatomopatologic la un pacient diabetic din cinci, datorită aterosclerozei accelerate ce apare la pacienţi cu DZ.

Arterioloscleroza renală (nefroangioscleroza) - apare mai precoce, este mai severă la pacienţii diabetici comparativ cu cei fără DZ, şi în DZ tip 2 comparativ cu DZ tip1, deoarece HTA primară este mai frecventă (>70% din pacienţii cu DZ tip 2 au HTA la data diagnosticării).

Infecţiile tractului urinar apar de 2 ori mai frecvent la pacienţii cu DZ, comparativ cu populaţia generală şi evoluează mai sever, datorită unor cauze favorizante (prezenţa angiopatiei, care scade puterea de apărare locală; staza urinară, ce apare datorită neuropatiei vegetative, cu pareză vezicală; disfuncţii leucocitare caracteristice, ce apar în dezechilibrarea metabolică, cu alterarea

fagocitozei şi a sintezei de anticorpi; infecţii genitale de vecinătate; glicozurie; litiază renală, frecvent asociată).

•*Pielonefrita acută.* Este de obicei mai severă la pacienţii cu DZ, cu creşterea incidenţei pielonefritei emfizematoase şi a complicaţiilor PNA: septicemie, şoc toxico-septic, IRA, necroză papilară, supuraţie renală.

•*Pielonefrita cronică*. Nu are particularităţi evolutive la pacienţii cu DZ.

•*Infecţia tractului urinar inferior*. Se manifestă clinic ca uretrită, determinată de Candida, Trichomonas, Chlamydia, mai ales la pacienţii dezechilibraţi metabolic. Cistita emfizematoasă apare mai frecvent la pacienţii cu DZ.

•*Bacteriuria asimptomatică.* Are o frecventă mai mare la pacienţii cu DZ şi este localizată superior în 50% din cazuri, necesitând totdeauna tratament, datorită riscului crescut de a dezvolta complicaţii grave: necroză papilară, sepsis, abces perirenal etc.

•*Abcesele intrarenale şi perirenale*. Sunt de regula complicaţii ale infecţiilor tractului urinar şi survin pe un teren tarat.

•*Necroza papilară*. Este o complicaţie foarte gravă a infecţiilor tractului urinar la pacienţii cu DZ. Pe examenele necroptice s-a depistat la 4,45% dintre pacienţi, în 60% dintre cazuri fiind bilaterală. Este mai frecventă la femei comparativ cu bărbaţii, apare în special la femeile cu infecţii urinare repetate. De obicei afectarea unilaterală este urmată la câţiva ani de apariţia leziunii şi la celălalt rinichi. Debutul poate fi acut, cu stare septică şi sfârşit letal, sau cronic, cu tablou de colică renală sau infecţii urinare repetate.

În urmă cu 25-30 de ani, ND se indentifica cu glomeruloscleroza nodulară Kimmelstiel-Willson. Timpul a demonstrat că toate tipurile de leziuni amintite se întrepătrund la fiecare pacient în parte şi în funcţie de predispoziţia genetică duc la progresia în timp către boala cronica de rinichi.

Întrucât numeroşi autori asociază noţiunea de ND cu vechea concepţie, se impune tot mai mult adoptarea altei terminologii, cum ar fi aceea de *boală renală diabetică (BRD),* care să includă toate modificările ce apar la nivel renal la un pacient cu DZ. [2, 4, 7, 8, 9]

## Incidența și prevalența nefropatiei diabetice

Nefropatia diabetică afectează 20-40% dintre toţi pacienţii cu DZ, indiferent de sex. Numărul pacienţilor cu ND este în continuă creştere, datorită următorilor factori: creşterea duratei medii de viaţă a populaţiei, creşterea prevalenţei DZ, în special a DZ tip 2, creşterea speranţei de viaţă a pacienţilor cu DZ şi a pacienţilor cu DZ şi IRC în stadii compensate, includerea în terapii de substituţie a funcţiei renale (TSFR) a pacienţilor cu DZ.

Progresele înregistrate în tratamentul DZ au dus la prelungirea duratei de viaţă a pacienţilor cu DZ, care nu mai sfârşesc prin boli acute (comă cetoacidozică, hiperosmolară, lactică, sau infecţii severe), permiţând dezvoltarea complicaţiilor cronice ale DZ, angiopatia fiind principala expresie a DZ.

În DZ tip 1 incidenţa ND creşte cu durata DZ, atingând 2-3% pe an după 13-20 de ani de evoluţie, iar după 20 de ani incidenţa acesteia scade din nou, rămânând la valori de 0,5% pe an [2, 5, 10, 13, 14]. ND cu proteinurie apare foarte rar la o durată a DZ sub 10 ani. De asemenea, dacă un pacient cu DZ tip 1 nu dezvoltă ND după mai mult de 35 de ani de evolutie a diabetului, riscul de a mai dezvolta ND este extrem de mic.

Prevalenţa cumulativă a ND clinic manifeste creşte paralel cu durata DZ, astfel: după 15 ani de evoluţie a DZ au ND 20% dintre pacienţii cu DZ; după 20 de ani de evoluţie a DZ au ND 25% dintre pacienţi; după 25 de ani 30%, după 40 de ani au ND 35-40% dintre pacienţi. Histologic, la microscopia optică, 60% dintre pacienţii cu DZ prezintă îngroşarea membranei bazale glomerulare şi modificări mezangiale, iar la microscopia electronică 100% dintre pacienţi prezintă leziuni histologice [14].

În DZ tip 2 riscul de apariţie al ND este asemănător cu cel al pacienţilor cu DZ tip 1. Aproximativ 3% dintre pacienţii cu DZ tip 2 prezintă ND clinic manifestă în momentul diagnosticării DZ. Prevalenţa ND în DZ tip 2 este de aproximativ 40%, cu o mare variabilitate a datelor citate de literatură, variabilitate care poate depinde de: moştenirea genetică, stilul de viaţă, etnicitate (anumite grupuri etnice) etc. Pacienţii africani-americani, mexicani-americani, indieni americani şi polinezieni au cel mai mare risc de a dezvolta ND, şi prezintă o progresie rapidă a ND către stadiul terminal (5).

În SUA aproximativ jumatate dintre pacienţii incluşi în terapii de substituţie a funcţiilor renale au DZ şi boală renaă diabetică în stadiul terminal.

În Heidelberg (Germania) 50% dintre pacienţii admişi în TSFR în 1995 au avut DZ, iar 90% dintre ei au avut DZ tip 2.

## Istoria naturală a ND. Stadializare

Există mai multe similitudini între ND la pacienţii cu DZ tip 1 şi DZ tip 2, dar există şi diferenţe.

La pacienţii cu DZ tip 1 evoluţia ND este bine definită şi caracterizată prin cinci stadii de evoluţie, în concordanţă cu stadializarea lui Morgensen [8]. În DZ tip 2 cursul nefropatiei diabetice este mai puţin elucidat, întrucât de multe ori nu se cunoaşte data exactă a debultului DZ, sau există alţi factori asociaţi DZ, care pot accelera progresia ND, cum ar fi: HTA, vârsta sau rasa. Pacienţii cu ND, în special cei cu DZ tip 2, au risc cardio-vascular foarte crescut şi astfel evolutia ND poate fi stopată prin moarte prematură de cauza cardiovasculară, înainte de a ajunge în stadiul terminal al bolii şi a beneficia de terapie de substituţie a funcţiilor renale

În evoluţia ND se urmăresc parametrii: rata excreţiei de albumină (REA), rata filtrării glomerulare (RFG), valorile tensiunii arteriale, modificările anatomo-patologice.

Urmărind aceşti parametrii Mogensen [13] a descris cinci stadii evolutive ale ND (**Tabelul 5.1**). Aceasta stadializare nu este aplicabilă bolii renale diabetice, care include şi alte tipuri de leziuni renale şi nu este superpozabilă stadializării bolii cronice de rinichi. Este impotantă din punct de vedere ştiinţific şi are valoare didactică.

***Tabelul 5.1.*** *Stadiile ND la pacienţii cu DZ tip 1 (după Mogensen modificat)*

| Stadiul | Denumire | Intervalul de la diagnostica-rea DZ (ani) | Modificări fiziopatologice şi anatomopatologice sugestive | TA | RFG ml/min | Albumin urie µg/min | Observaţii |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Stadiul modificăril or funcţionale precoce | Odată cu instalarea DZ (virtual toţi bolnavii cu DZ tip 1 la debut) | - creşte presiunea intraglomerulară<br>- glomeruli hipertrofici<br>- rinichi hipertrofici<br>- MBG-N<br>- mezangiu N | N | 150 (crescut cu 20-50%) | ↑ (rapid reversibi lă) | Controlul metabolic prin insulinoterapie duce la dispariţia microalbuminuriei şi normalizarea RFG |
| 2 | Stadiul modificăril or structurale precoce (silenţios) | 1-5 | - îngroşarea MBG<br>± hipertrofie glomerulară<br>± mezangiu expansionat | N | 120-150 (crescut cu 20-50%) | Absentă (↑ în stress) | RFG poate fi scăzută prin control metabolic şi tratament cu IEC |
| 3 | Nefropatie diabetică incipientă | 6-15 (la 35% dintre pacienţi) | - MBG mai îngroşată<br>- mezangiu mai expansionat<br>± creşterea presiunii intraglomerulare | Creşte -cu 3 mmHg/a n (fără tratamen t) | 120-130 | 20-200) | Albuminuria normală este sub 30 mg/zi |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4 | Nefropatie diabetică clinic manifestă sau patentă | 10-25 (la 35% din cazuri) | - modificările std 3, avansate<br>–creşterea proporţiei de glomeruli închişi<br>- hiperfiltrare în glomerulii restanţi | ↑, creşte cu 5 mmHg/an (fără tratament) | 10-120 ↓ cu 10-12 ml/min/an | >200 | Reducerea progresiei la TA sub 135-85 mmHg |
| 5 | Insuficienţă renală terminală | 15-30 | - închidere glomerulară extensivă<br>- MBG îngroşată<br>- mezangiu expansionat (capsular drop, fibrin cap)<br>- hialinoză extensivă a arteriolelor aferente şi eferente.<br>- glomeruloscleroză | HTA | <10 | 100-200 | Nici trat HTA, nici normalizarea glicemiei nu ameliorează funcţia renală |

***Stadiul I (Stadiul modificărilor funcţionale precoce).***

- În acest stadiu sunt prezente o serie de modificări, reversibile după controlul metabolic. Virtual acest stadiu este prezent la 100% dintre cazurile noi de DZ.

- Pacienţii cu DZ tip 1 nu prezintă albuminurie, sau pot prezenta albuminurie crescută, care se normalizează de obicei după echilibrarea metabolică cu insulină, într-un interval de 3-6 luni. REA mai poate creşte tranzitor în perioadele de dezechilibru metabolic, efort fizic crescut, ortostatism prelungit, regim alimentar hiperproteic etc. În următorii ani excreţia urinară de albumină rămâne normală.

- Rata filtrării glomerulare (RFG) este crescută la debutul DZ tip 1 cu 20-50% și se normalizează după săptămâni sau luni de tratament cu insulină, dar rămâne crescută la 25-40% dintre cazuri, la valori peste 150ml/min/1,73m$^2$. Persistenţa hiperfuncţiei renale are rol predictiv asupra dezvoltării ND la aceşti pacienţi.

- Examenul ecografic evidenţiază, de obicei, rinichi măriti de volum.

Optimizarea controlului metabolic este esenţială în acest stadiu, întrucât modificările pot fi reversibile, stopându-se progresia către stadiile următoare.

- Valorile TA sunt crescute.

***Stadiul II (Stadiul modificărilor structurale precoce, stadiul silenţios).***

- Este prezent la 50% dintre pacienţi, apare la 1-5 ani de la diagnosticarea DZ şi poate fi reversibil spontan sau prin intervenţie terapeutică.

- Acest stadiu poate fi diagnosticat numai prin puncţie biopsie renală (neindicată uzual), care evidenţiază: îngroşarea membranei bazale a capilarelor glomerulare şi eventual expansiune mezangială (absente în stadiul I). Hipertrofia glomerulară poate fi observată, dar nu este obligatorie.

- REA este în limite normale, dar poate creşte temporar.
- RFG poate fi normală sau crescută cu 20-50%.

***Stadiul III (Nefropatia diabetică incipientă).***

Apare la 3-15 ani de la diagnosticarea DZ, la 35% dintre pacienţi.

Se caracterizează prin valori crescute ale albuminuriei, între 20-200µg/min sau 30-300mg/24h. Trebuie subliniat că pentru a depista microalbuminuria vor fi folosite teste speciale, întrucât cele uzuale arată proteinurie negativă. Determinarea microalbuminuriei se face prin tehnica ELISA, prin determinarea radioimunologică (RIA) sau prin imunoturbidimetrie, sau prin imunodifuzia radială Mancini. REA, înafara intervenţiei terapeutice, va creşte cu 20%/an.

FG este încă normală sau crescută.

Aproximativ 80% dintre pacienţii cu microalbuminurie persistentă vor dezvolta nefropatie diabetică (stadiul IV) în următorii 10 ani[9, 10]. Rata creşterii REA este legată evident de controlul glicemic şi valorile tensionale. Cu cât microalbuminuria apare mai târziu (>15 ani) cu atât mai lentă va fi progresia ND.

TA este normală sau crescută moderat şi creşte cu 3mmHg/an fără tratament.

Leziuni anatomopatologice: se accentuează îngroşarea membranei bazale şi expansiunea mezangială, apar primele obstrucţii glomerulare, însoţite şi agravate de o presiune intraglomerulară crescută.

Acest stadiu poate dura mai mulţi ani. Controlul optim al glicemiei şi tratamentul agresiv al HTA poate încetini progresia către stadiul următor.

***Stadiul IV (Nefropatia diabetică patentă sau nefropatia clinic manifestă)***

Apare după 15-25 de ani de la debutul DZ, la 35% dintre pacienţii cu DZ tip 1.

RFG poate fi normală, sau scăzută. Apare macroalbuminuria sau proteinuria progresivă de tip glomerular. În contrast cu stadiul microalbuminuric, proteinuria nu mai este selectivă, în afară de albumină se excretă numeroase proteine diferite. Proteinuria nu atinge, de cele mai multe ori, valori nefrotice, care atunci când apare (10% dintre cazuri) indică un prognostic nefavorabil [11].

Valorile TA sunt aproape constant crescute, în absenţa tratamentului antihipertensiv crescând cu 5-7 mmHg/an.

Anatomopatologic: lezinile din stadiul III devin mai severe, adăugând o creştere a proporţiei de glomeruli închişi, cu hiperfiltrare în glomerulii restanţi. Stadiul IV al ND evoluează în trei substadii: precoce, intermediar şi avansat. În stadiul precoce filtratul glomerular scade de la 130 spre 100 ml/min, iar albuminuria este peste 200µg/zi (>300mg/zi), cu creştere continuă a acesteia. În stadiul intermediar şi avansat, RFG scade la 100-70ml/min, respectiv sub 70ml/min. După intrarea în etapa intermediară a ND, filtratul glomerular scade cu

1ml/min/lună, deci cu aproximativ 12ml/min/an. Progresia ND în acest stadiu poate fi încetinită prin reducerea valorilor tensionale sub 135/85mmHg. În acest stadiu pot apărea semne ale sindromului nefrotic (edeme); retinopatia diabetică este prezentă la 95% dintre cazuri.

***Stadiul V***

Apare după 15-35 de ani de evoluţie a DZ tip 1. Dacă perioada de la diagnosticarea DZ până la dezvoltarea ND clinic manifeste (stadiul IV) are o mare variabilitate, progresia ulterioară către stadiul uremic (stadiul V) este relativ predictibilă, desfăşurându-se, în medie, în 5-7 ani. Durata evoluţiei acestui stadiu este de ordinul lunilor.

Se caracterizează prin leziuni glomerulare avansate, cu obstrucţie glomerulară aproape totală.

Filtratul glomerular scade sub 10ml/min/1,73m$^2$ şi corespunde stadiului 5 (terminal) al bolii cronice de rinichi.

Datorită distrucţiei nefronilor proteinuria poate să scadă. Excreţia de uree urinară scade sub 10g/24 ore.

HTA este constant prezentă. Adeseori, la bolnavii nemonitorizaţi, ND se poate diagnostica în stadiul uremic. Aproape 100% din pacienţi prezintă retinopatie diabetică avansată, neuropatie diabetică somatică şi vegetativă, astfel încât tabloul clinic în stadiul uremic este agravat de prezenţa celorlalte complicaţii cronice ale DZ.

***Deşi la debutul DZ tip 1, toţi pacienţii prezintă ND stadiul 1, numai 30-40% dintre aceştia evoluează până în stadiile IV şi V ale ND. Stoparea progresiei ND se obţine prin: optimizarea controlului metabolic (HbA1c <7%), TA controlată (spontan sau sub tratament, de preferat IEC). Absenţa antecedentelor familiale de HTA şi de ND progresivă au un rol predictiv favorabil în evoluţia ND.***

Evoluţia ND în DZ tip 2 este similară aceleia din DZ tip 1. Totuşi, în DZ tip 2 evoluţia naturală a ND este dificil de evaluat, datorită dificultăţii de a stabilii cu certitudine debutul bolii. În prezent există suficiente dovezi pentru susţinerea faptului că riscul de ND este egal în ambele forme de DZ. Este posibil ca un tratament corect şi eficient al HTA şi al bolii cardiovasculare să scadă mortalitatea de cauză cardiovasculară în DZ tip 2, astfel încât aceştia să poată avea o speranţă de viaţă suficient de mare, încât să dezvolte ND.

# Patogeneza nefropatiei diabetice

ND este rezultatul interacţiunii a numeroşi factori metabolici şi hemodinamici la nivelul microcirculaţiei renale, [29] având ca substrat un polimorfism genetic de tip poligenic, care generează o susceptibilitate individuală pentru această complicaţie.

## *Rolul factorilor hemodinamici în patogeneza ND*

*Hipertensiunea arterială sistemică* joacă un rol major în apariţia şi progresia ND, predispoziţia genetică la hipertensiune poate determina o susceptibilitate individuală pentru dezvoltarea ND [72].

Este evocator, pentru rolul hipertensiunii arteriale sistemice în geneza leziunilor glomerulare, exemplul indienilor Pima cu HTA înainte de diagnosticarea diabetului, care constituie un predictor pentru apariţia ND după apariţia diabetului [63].

Studii prospective efectuate la pacienţi cu tip 1 şi tip 2 de diabet au relevat prevalenţa crescută a HTA, la aproximativ 40% dintre ei, la diagnosticarea bolii şi faptul că aceşti pacienţi normoalbuminurici progresează spre microalbuminurie [70].

La peste 80% dintre pacienţii cu DZ tip 2 s-a observat un profil circadian anormal al presiuni arteriale, scăderea cu <10% a valorilor presiunii arteriale în cursul nopţii ("non dipper") [40]. Pacienţii "non dipper" care dezvoltă ND au un declin accelerat al RFG [34].

Deasemenea, pacienţii diabetici cu valori tensionale bazale normale, prezintă creşteri ale valorilor presiuni arteriale în timpul exerciţiului fizic.

Scăderea complianţei pereţilor arteriali, la pacienţii cu DZ tip 2, determină creşteri ale valorilor presiunii arteriale sistolice şi nivele normale ale presiuni arteriale diastolice [45]. Rezultă o hipertensiune arterială sistolică izolată, care este un puternic predictor ale progresiei bolii şi al riscului cardiovascular.

*Creşterea presiunii intraglomerulare* este efectul alterării microcirculaţiei glomerulare, ca urmare a intervenţiei unor factori metabolici şi hemodinamici, dintre care cei mai importanţi sunt: sistemul renină-angiotensină (SRA), oxidul nitric (NO) şi stressul mecanic.

*Activitatea inadecvată, excesivă a sistemului renină-angiotensină* la nivel renal se exercită prin intermediul angiotensinei II (AG II), produsă de către celulele mezangiale stimulate de hiperglicemie [19].

*Angiotensina II* acţionează local (renal) legându-se de receptorii variatelor tipuri de celule renale, având ca efect progresia bolii renale, independent de activitatea hemodinamică sistemică [17], prin:

- depunerea de matrix în celulele mezangiale şi tubulare printr-un mecanism dependent de TGF-β1;
- creşterea permeabilităţii capilarelor glomerulare pentru proteine;
- vasoconstricţia arteriolei eferente, care generează creşterea presiunii intraglomerulare.

*Oxidul nitric (NO)* rezultă din L-arginină sub acţiunea nitric oxid sintetazelor (NOS), care există în organism, sub trei izoforme genetic distincte [83].

La nivel renal, NOS contribuie la reglarea fluxului sanguin renal, la autoreglarea presiunii capilare intraglomerulare şi la modularea activităţii de feed-back glomerulo-tubular.

Principalele efecte benefice (protectoare) renale ale NO în DZ sunt:

- antagonizarea efectelor angiotensinei II;
- creşterea fluxului capilar;
- inhibarea proliferării mezangiale;
- scăderea permeabilităţii endoteliale pentru albumină;
- reducerea stresului oxidativ în celulele endoteliale.

În DZ experimental, în fazele iniţiale, creşte sinteza de NO (creşte izoforma endotelială a NOS), al cărui accentuat efect vasodilatator pare a fi modulat de factorul endotelial vascular de creştere (VEGF) [59].

În stadiile mai avansate ale DZ scade producţia de NO determinând o alterare a răspunsului vasodilatator.

*Stresul mecanic* este generat de expansiunea elastică a glomerulului, ca urmare a creşterii presiunii intraglomerulare. Efectul stresului mecanic este activarea celulelor glomerulare endoteliale, mezangiale şi podocitare, care vor produce factori de creştere, citokine, colagen IV şi angiotensină II [57].

## Rolul factorilor metabolici în patogeneza nefropatiei diabetice

*Hiperglicemia*

Prin mecanisme complexe, hiperglicemia poate afecta rinichiul [30]:

- glicozilarea non-enzimatică a proteinelor;
- activarea căii poliolilor;

- acumularea intracelulară crescută de molecule reactive de oxigen (ROS)

Mulţi pacienţi diabetici nu fac nefropatie diabetică, deşi au un slab control glicemic, ceea ce argumentează faptul că hiperglicemia nu este suficientă pentru producerea ND, dar este necesară.

***Glicozilarea non-enzimatică***

Glicozilarea rezultă din expunerea grupărilor amino terminale ale proteinelor la concentraţii crescute ale glucozei, printr-un lanţ de reacţii non-enzimatice ireversibile care generează, într-o primă etapă, produşi ai glicozilării precoce (early glycation end products), hemoglobină glicozilată şi produşi finali de glicozilare avansată (advanced glycation end products – AGE) [78].

AGE pot creşte prin autooxidarea glucozei la glyoxal, formare de produşi amadori şi descompunerea lor în 3-deoxiglucosone şi formarea prin glicoliză de gliceraldehid 3 phosfat, care se descompune în methylglioxal.

AGE se acumulează în glomeruli şi tubii renali doar la pacienţii diabetici nu şi în rinichii normali sau la pacienţii cu glomerulonefrită fără DZ.

La animalele cu diabet, acumularea AGE în rinichi determină în paralel apariţia proteinuriei, proliferarea celulelor mezangiale şi îngroşarea membranei bazale glomerulare [56].

AGE acţionează prin intermediul receptorilor (RAGE), AGE-R1, AGE-R2, AGE-R3, dar şi pe căi receptor – independente [79].

Receptorii specifici AGE se găsesc în celulele mezangiale, celulele epiteliale glomerulare şi în celulele epiteliului tubular.

În urma interacţiunii AGE – RAGE este activată familia serinthreonin kinazelor, protein kinaza C (PKC), care este importantă în transducţia multor semnale extracelulare. Mai sunt activate şi alte căi importante de transcripţie: NF-KB şi protein-kinazele activate mitogen(MAPK) [78].

La nivel celular, interanţiunea AGE – RAGE, induce sinteza şi eliberarea de citokine (TGF-β1), factorul de creştere derivat plachetar (PDGF), factorul de creştere insulin-like (IGF) şi creşte producţia de colagen (colagen IV), laminină şi fibrinectină [78].

*Activarea căi poliolilor.*

Prin calea poliol glucoza este redusă, sub acţiunea aldozo-reductazei la sorbitol. Hiperglicemia generează acumularea de sorbitol la nivelul tubilor renali şi a glomerulilor, determinând scăderea nivelurilor tisulare ale unor componenţi celulari vitali (mioinozitol) şi perturbarea mecanismelor de osmoreglare celulară (creşte osmolaritatea intracelulară) [36]. Există o relaţie potenţială între modificările

redox, induse de calea poliol, şi trei alte mecanisme biochimice implicate în complicaţii: creşterea fluxului glucozei prin această cale ar putea creşte raportul NADP/NADPH, astfel reducând activitatea glutationreductazei şi crescând stresul oxidativ. Creştera sorbitolului pe această cale ar putea, de asemenea, creşte raportul NADH/NAD, blocând astfel glicoliza la nivelul triozofosfatului şi crescând formarea de alfaglicerol fosfat, un precursor al DAG. Astfel, creşterea concentraţiei de triozofosfat ar putea produce o mare parte din cel mai activ precursor AGE, methyilglyoxal.

Inhibiţia aldozoreductazei este asociată cu reducerea activării PKC mediată de glucoză şi a producţiei de TGF-β1 de către celulele mezangiale, ceea ce ilustrează importanţa căii poliol în patogeneza ND [49]. Cu toate acestea, activarea căii poliol nu este un mecanism central în patogeneza ND, ci mai degrabă un epifenomen.

*Acumularea intracelulară crescută de molecule reactive de oxigen (ROS)*

Producţia de ROS şi activarea PKC sunt induse de interacţiunea AGE-RAGE. Blocarea (in vitro) producţiei de ROS la nivelul celulelor endoteliale, împiedică activarea PKC indusă de glucoză, formarea de AGE, acumularea de sorbitol şi activarea factorilor de transcripţie (NF-KB) [26].

Legătura dintre glicozilare, formarea de ROS şi activarea PKC pare a fi bidirecţională [49].

Producţia de ROS, acumularea lor intracelulară şi stressul oxidativ au un rol major în patogeneza complicaţiilor microvasculare ale DZ dar multe aspecte legate de inhibitorii specifici ai acestei căi şi markerii specifici trebuie clarificate în viitor.

## Alți factori determinanți ai ND

### *Rolul factorilor de creştere, ca mediatori moleculari, în patogeneza ND*

*Factorul de creştere şi transformare β (TGF-β)* face parte dintr-o familie de citokine ubiquitare, care au efecte reglatoare asupra unei varietăţi de procese celulare.

Se cunosc trei izoforme ale TGF-β, TGF-β1, TGF-β2 şi TGF-β3, dar cel mai bine cunoscut şi definit este TGF-β1 care are şi cea mai crescută expresie la nivel renal.

TGF-β1 este secretat sub formă latentă, de precursor, eliberarea şi activarea sa făcându-se sub acţiunea unui modulator, trombospondina-1 prin scindare proteolitică.

TGF-β1 este sintetizat de celulele epiteliului glomerular şi tubular.

La nivel renal există ambele tipuri de receptori pentru TGF-β, tipul I şi tipul II, care pot lega toate cele trei izoforme ale TGF-β [25,58,62,89].

Rolul TGF-β1 la nivelul celulelor mezangiale, glomerulare şi a celulelor epiteliului tubular constă în creşterea sintezei de colagen, laminină şi fibronectină, stimulează producţia de inhibitori ai producţiei de metaloproteinaze şi inhibă sinteza de colagenaze(in vitro), conducând la reducerea degradării matricei extracelulare şi acumularea (creşterea) ei în timp [90,91]. Aceste efecte celulare îi conferă TGF-β1 proprietăţi prosclerotice importante şi numeroase studii au evidenţiat rolul său important în glomeruloscleroza diabetică [51].

Expresia crescută a TGF-β1 la nivelul celulelor renale este indusă de hiperglicemie, ROS, AGE, stressul mecanic, angiotensina II, lipide şi este suprareglată de expresia receptorului tip II a TGF-β [43,71].

La animalele diabetice, expresia receptorilor tip II a TGF-β este crescută la nivel renal, sugerând un răspuns exagerat al rinichiului la TGF-β, iar in vitro răspunsul celulelor mezangiale la TGF-β1 este crescut [43,74].

TGF-β1 are rol important în interacţiunea dintre căile metabolică şi hemodinamică, ca mediator al căii finale comune principale ce conduce la scleroza din ND.

***Hormonul de creştere (GH) şi factorul de creştere insulin-like***

Hormonul de creştere de origine hipofizară şi familia celor şase factori de creştere insulin-like constituie un sistem implicat în patogeneza anomaliilor precoce din ND, hiperfiltrarea glomerulară şi hipertrofia renală [44].

Efectele renale ale GH, creşterea fluxului plasmatic renal (FPR) şi a GFR, sunt mediate de IGF-1 [21].

În DZ recent, concentraţia plasmatică şi renală a IGF-1 este crescută iar nivelurile renale sunt mult crescute faţă de cele plasmatice, deoarece celulele mezangiale produc IGF-1 printr-un mecanism paracrin, independent de GH [55].

IGF-1 acţionează prin intermediul receptorilor IGF-1 ce au expresie la nivelul celulelor mezangiale, stimulând producţia şi acumularea matricei extracelulare şi transportul glucozei, contribuind la patogeneza ND [42,77].

*Factorul de creştere al ţestului conjunctiv (CTGF)*

CTGF este o citokină a cărei expresie crescută la nivelul celulelor mezangiale este indusă de hiperglicemie, stresul mecanic şi TGF-β1.

CTGF stimulează producţia matricei extracelulare şi procesul de fibroză, având rol important în patogeneza ND [73].

*Factorul de creştere vascular-endotelial (VEGF)*

VEGF este o citokină cunoscută ca factor de permeabilitate vasculară care are expresie în celulele epiteliale glomerulare, tubii distali şi tubii colectori iar receptorii sunt localizaţi în endoteliul vascular [28].

În stadiile precoce ale ND, expresia receptorilor VEGF în rinichi este crescută [13]. Producţia crecută de VEGF în diabet este indusă de hiperglicemie, stresul mecanic, angiotensina II, TGF-β1 [37,38,50].

VEGF creşte permeabilitatea membranei bazale glomerulare pentru proteine şi stimulează producţia de colagen a celulelor mezangiale (hipertrofie mezangială) contribuind la apariţia glomerulosclerozei [18,30].

## Rolul factorilor de transducție în patogeneza ND

*Proteinkinaza C (PKC)*

Este o familie de serinthreonin kinaze care are 11 izoforme cu rol important în transducţia intracelulară a semnelor hormonale ale mediatorilor lipidici şi citokinelor.

PKC este activată de diacilglicerol (DAG), a cărui concentraţie intracelulară este crescută prin sinteza de novo în DZ, având ca substrat hiperglicemia.

PKC activată la nivel tisular, inclusiv în glomeruli, reglează permeabilitatea vasculară, contractilitatea, proliferarea celulară, sinteza membranei bazale, prin mecanisme de transducţie intracelulară a semnalelor hormonale şi ale citokinelor [53].

Studii recente au evidenţiat şi căi alternative de activare a PKC, via ROS, AGE-RAGE sau angiotensină II.

PKC este un mediator al VEGF, TGF-β1, angiotensină II şi activarea sa excesivă la nivel renal, conduce la creşterea sintezei de colagen IV, proliferare mezangială [53,88].

Tratamentul cu inhibitori specifici ai PKC-β, previne creşterea matricei extracelulare şi diminuă hiperfiltrarea glomerulară, conducând la scăderea albuminuriei la şobolanul diabetic [39,48].

*Protein kinaze activate – mitogen (MAPK)*

MAPK reprezintă o familie a cărei componentă principală este kinaza p38 (p38) care structural este legată de căile de transducţie a semnalelor extracelulare către nucleii celulelor.

Activarea MAPK are loc prin fosforilare la threonină şi tirozină, dar poate fi activată şi de TGF-β1, printr-un mecanism dependent de PKC [39]. În acelaşi timp,

MAPK activată, mediază acţiunea TGF-β1 de inducere a producţiei de fibronectină.

La nivelul celulelor mezangiale MAPK induce producţia excesivă a matricei extracelulare şi pare a fi un mediator cheie al sclerozei glomerulare [39].

### *Rolul factorilor de transcripție în patogeneza ND*

*Factorul nuclear – kB (NF-kB) - de transcripţie* este compus din două unităţi, p50 şi p60 şi are un rol esenţial în răspunsul genetic timpuriu prin promovarea transcripţiei diferitelor molecule aderente la celule şi citokine [22].

Inducţia NF-kB este PKC – dependentă la nivelul celulelor endoteliale, unde hiperglicemia reglează producţia de ROS, iar activarea NF-kB are loc printr-un mecanism RAGE – dependent [64,67]

Rolul NF-kB în patogeneza ND nu este elucidat, dar se pare că este implicat în procesul de fibroză [6169].

*Activator protein-1 (AP-1)*

AP-1 este un factor de transcripţie complex, care rezultă din combinarea a două proteine c-fos şi c-jun [32].

În DZ, AP-1 se găseşte la nivel glomerular şi are un rol important în producţia şi depunerea în exces a matricei extracelulare, verigă importantă în patogeneza ND [16,54].

## Susceptibilitatea genetică pentru ND

### *Factori familiali şi genetici implicați în apariția ND*

Apariţia ND, după mulţi ani de evoluţie a DZ, doar la aproximativ 40% dintre pacienţii diabetici a sugerat ideea că pe lângă factorii metabolici şi hemodinamici, în iniţierea şi progresia ND există o predispoziţie genetică.

Agregarea familială a ND în DZ tip 1 a fost evidenţiată de studii importante, cum este DCCT, şi s-a constatat, de asemenea, importanţa HTA familiale în predispoziţia pentru ND [60,84].

Pe fondul predispoziţiei genetice, interacţionează numeroşi factori în apariţia ND, dar natura genetică a susceptibilităţii pentru ND rămâne încă necunoscută [23].

În DZ tip 2, agregarea familială a ND a fost bine studiată în familiile indienilor Pima, iar rezultatele au arătat că rata DZ tip 2 este foarte crescută şi de asemenea, incidenţa ND este crescută. Predispoziţia familială pentru ND la două

generaţii de indieni Pima cu DZ tip 2 a fost bine documentată, dar agregarea familială singură nu este suficientă pentru a dovedi predispoziţia genetică [46,66].

La populaţia caucaziană cu DZ de tip 2 a fost bine studiat şi demonstrat caracterul ereditar al ratei excreţiei de albumină şi agregarea familială a hipertensiunii arteriale şi a bolii cardiovasculare la pacienţii cu proteinurie [33,75].

Rezultatele şi observaţiile multor studii au condus la ideea implicării unor gene în susceptibilitatea pentru ND.

Polimorfismul genelor sistemului renină-angiotensină a fost bine studiat şi au fost descrise şi asociate cu apariţia ND: polimorfismul genei enzimei de conversie a angiotensinei 1, a genei angiotensinogenului şi a genei receptorilor tip 1 ai angiotensinei 2 [27,32,35,80,82].

Au mai fost implicate în apariţia nefropatiei diabetice şi alte gene, cum ar fi: gena nitric oxid sintetazei endoteliale (eNOS), polimorfismul din interiorul genei insulinei, cele două alele ale receptorului interleukinei – 1 (IL-1), gena transportorului eritrocitar de sodiu/lithiu, gena sitemului de transport natriu/hidrogen, gena aldolaz reductazei, genele sitemului HLA, genele apolipoproteinei E, genele heparan sulfatului, genele proteinelor podocitare, gena proteinei G [20,24,41,65,68,82,85.87].

## Screening pentru depistarea ND

*Microalbuminuria-definiţie:* microalbuminuria este definită ca fiind cantitatea de albumină eliminată prin urină, care nu poate fi detectată prin metode clasice.

*Microalbuminuria persistentă* este privită astăzi ca fiind primul marker al alterării funcţiei renale la pacienţii cu DZ tip 1 (nefropatia diabetică incipientă - NDI). La pacienţii cu DZ tip 2, care sunt hipertensivi într-un procent crescut, diagnosticul NDI este dificil, căci microalbuminuria poate fi un marker al bolii macrovasculare generalizate. Astfel, în DZ tip 2 microalbuminuria indică un risc crescut nu numai pentru afecţiuni renale, dar şi pentru afecţiuni cardio-vasculare [113,120].

*Exprimarea valorilor microalbuminuriei:* depinde de modul de colectare al urinii şi/sau de unităţile utilizate pentru exprimarea ei cantitativă.

*Clasificarea albuminuriei* este redată în tabelul 5.2

***Tabelul 5.2.*** *Clasificarea albuminuriei: normo, micro, macroalbuminurie*

| | Normo | Micro | Macro |
|---|---|---|---|
| Rata excreţiei de albumină (mg/24 ore) | <30 | 30-300 | >300 |
| Rata excreţiei de albumină (µg/min)* | <20 | 20-200 | >200 |
| Concentraţia albuminei (mg/l, la o diureză de 1 500 ml) | <20 | 20-200 | >200 |
| 4a. Raportul albumină/creatinină (mg/g creatinină) | | | |
| bărbaţi | <20 | 20-200 | >200 |
| femei | <30 | 30-300 | >300 |
| 4b. Raportul albumină/creatinină (mg/mmol creatinină) | | | |
| bărbaţi | <2,5 | 2,5-25 | >25 |
| femei | <3,5 | 3,5-35 | >35 |

*Este necesară ingerarea unei cantităţi normale de lichide

*Factori ce influenţează albuminuria (Tabelul 5.3).* Întrucât microalbuminuria este variabilă, sunt necesare dozări repetate ale acesteia, pentru a se stabili existenţa microalbuminuriei persistente. Albuminuria tranzitorie, care dispare după înlăturarea cauzei acesteia, trebuie totdeauna exclusă.

***Tabelul 5.3.*** *Factori ce influenţează excreţia urinară de albumină*

| Afecţiune | Acţiune asupra albuminei |
|---|---|
| Infecţiile urinare<br>DZ dezechilibrat<br>Efortul fizic crescut<br>Valorile tensionale crescute<br>Insuficienţa cardiacă<br>Infecţiile acute febrile sau alte afecţiuni acute<br>Intervenţiile chirurgicale, anestezia<br>Menstruaţia<br>Secreţiile vaginale<br>Administrarea de aminoacizi dibazici, gentamicină, doze crescute de insulină<br>Consumul foarte scăzut de lichide<br>Fumatul | Creştere |
| Tratamentul cu antiinflamatorii nesteroidiene<br>Tratamentul cu IECA | Scădere |

### *Care pacienți trebuie scrinați?*

Pacienţii cu diabet zaharat tip 1 după vârsta de 13 ani şi dacă au DZ cu o vechime mai mare de 5 ani. Studiile epidemiologice au demonstrat că foarte rar apare ND înainte de pubertate sau sub 5 ani de la debutul DZ

Pacienţii cu DZ tip 2 încă de la diagnosticare.

### *Avantaje şi dezavantaje ale diverselor metode de colectare a urinii:*

Colectarea urinii din 24 de ore ar fi ideală, căci permite dozarea microalbuminuriei atât în perioada de activitate, cât şi în timpul somnului. Este

totuşi dificil pentru pacient să strângă şi să transporte urina din 24 de ore. Acţiunea exerciţiului fizic asupra microalbuminuriei nu poate fi exclusă. De aceea nu se recomandă ca prim pas în screeningul microalbuminuriei.

Colectarea urinii din timpul nopţii este cea mai bună metodă de a determina albuminuria în µg/min. Se exclude astfel eroarea adăugată de exerciţiul fizic. Dezavantaje: incomoda pentru bolnav, există riscul ca pacientul să nu calculeze exact timpul de colectare a urinii.

Determinarea microalbuminuriei în prima urină de dimineaţă. Se exprimă în mg/l. Avantaje: nu este influenţată de exerciţiul fizic şi de ingestia de lichide. Se corelează în 90% dintre cazuri cu excreţia de albumină din 24 de ore.

Tot din prima urină de dimineaţă s-a propus calcularea raportului albumină/creatinină, pentru a înlătura erorile date de o urină prea diluată sau prea concentrată.

Urina spontană, obţinută în timpul consultaţiei. Este necesar în acest caz raportul albumină/creatinină, pentru a corecta diluţia sau concentraţia crescută a urinii. Cum efortul fizic nu poate fi exclus, se recomandă renunţarea la dozări din urina spontană.

Screeningul este cel mai uşor de efectuat utilizând o mostră din prima urină de dimineaţă, împiedicând astfel variaţiile albuminei datorate ortostatismului şi efortului fizic. Screeningul se va efectua în perioadă de control glicemic stabil şi în absenţa unei infecţii urinare.

Iniţial se va testa proteinuria, utilizând un test convenţional "dip stick".

Dacă proteinuria este prezentă, se vor repeta teste de confirmare, nemaifiind necesară determinarea albuminuriei. Bolnavul va fi explorat complex, în colaborare cu medicul nefrolog. Dacă proteinuria este absentă, se va determina albuminuria. Datorită marii variabilităţi, de la o zi la alta a excreţiei urinare de albumină, dacă testul iniţial este pozitiv, fie pentru proteinurie, fie pentru microalbuminurie, vor fi necesare încă 2 alte dozări, în următoarele 6 săptămâni-6 luni. Dacă 2 teste din 3 vor fi pozitive, atunci se consideră că acestea sunt pozitive şi va fi necesară continuarea explorărilor. Dacă testul screening este negativ, el va trebui repetat după 1 an.

Creatinina serică ar trebui determinată, anual dacă albuminuria este normală, şi la fiecare vizită, dacă albuminuria este crescută.

RFG este foarte utilă pentru practica clinică, în special atunci când creatinina începe să crească şi permite o monitorizare riguroasă a evoluţiei ND.

### *Metode de dozare a microalbuminuriei*

Pentru depistarea microalbuminuriei se utilizează tehnici de depistare sau de screening semicantitative şi tehnici de dozare cantitativă

*Tehnici rapide utilizate pentru screening*

*Micral test II* (grup Roche), în USA Chemstrip Micral. Este o metodă de evaluare semicantitativă a albuminuriei. Bandeletele conţin o scară de reactivi imunologici (anticorpi marcaţi cu enzime). Ele se introduc în urină până la zona marcată, timp de 5 secunde pentru a capta suficient lichid pentru cromatografie. După 1 minut se compară culoarea din zona cu reactivi cu scala de culori de pe flacon, pentru negativ, 20, 50 şi 100mg/l. Este considerată a fi cea mai sensibilă metodă. Specificitatea metodei este de 71-93%.

*Albustix* (Bayer Diagnostics), are un indice de eroare relativ crescut pentru rezultate fals negative

*Micro- Bumintest* (Trademark of Bayer AG, Germany). Reactivul este conţinut într-o tabletă, împreună cu un indicator de culoare. Se pune o picătură de urină pe tableta test. Culoarea acesteia se schimbă de la galben (negativ) la albastru-verde (urme, +, ++, +++). Indică valori ale albuminei peste 15-30 mg/l. specificitatea variază între 35-95% şi depide de compoziţia şi pH-ul urinii.

*Rapitex – Albumin* (Trademark of Behringwerke AG, Germany)

*Albusure* (Trademark of Cambridge Life Science, UK)

*Teste de dozare cantitativă a microalbuminuriei.*

Există metode extrem de sensibile, cum ar fi:

*ELISA, RIA* sunt tehnici foarte sensibile dar şi foarte costisitoare, necesită o aparatură sofisticată.

*Imunonefelometria şi imunoturbidimetria* pot oferi rezultate în 30-60 minute.

*Imunodifuzia radială* permite citirea rezultatelor după 24 de ore.

## Diagnosticul nefropatiei diabetice

### *I. Diagnosticul clinic al nefropatiei diabetice.*

Riscul de a dezvolta ND este mai mare la pacientii care au rude cu DZ tip 1 sau tip 2, cu complicaţii renale. De asemenea, istoricul familial de HTA esenţială sau de boli cardiovasculare, ar creşte riscul apariţiei complicaţilor renale. Fumatul, HTA, dislipidemia, sunt factori care favorizează apariţia şi grăbesc progresia ND.

Nefropatia diabetică necesită depistare activă, întrucât poate evolua silenţios, uneori chiar până la stadiul uremic.

Prezenţa valorilor tensionale crescute, a edemelor, cu existenţa concomitentă a altor leziuni microangiopatice, cum ar fi retinopatia diabetică, sugerează existenţa nefropatiei diabetice. Valorile tensionale crescute determină: ameţeli, cefalee, acufene, fosfene. La pacienţii cu DZ tip 1, *HTA* este de obicei secundară ND şi apare odata cu instalarea microalbuminuriei. Prevalenţa HTA, în afara microalbuminuriei, este egală cu cea din populaţia generală. Odată cu apariţia microalbuminuriei, tensiunea arterială începe să crească, dar iniţial rămâne în limite normale. Când apare macroalbuminuria, 60-70% dintre pacienţi au HTA, iar odată cu apariţia retenţiei azotate, practic toţi pacienţii au HTA. La pacienţii cu DZ tip 2 HTA este prezentă, în momentul diagnosticării, la majoritatea pacienţilor (70%), fiind de 1,5-3 ori mai frecventă decât la persoanele fară DZ.

Coexistenţa intoleranţei la glucoză, HTA, creşterea trigliceridelor şi reducerea HDL colesterolului, obezitatea şi susceptibilitatea pentru boli cardiovasculare, susţin ipoteza unui mecanism comun al acestora, cum ar fi insulinorezistenţa, şi acest complex este denumit Sindromul X sau Sindromul metabolic. HTA în DZ tip 2 mai poate să apară corelată cu ND, poate fi primară, sau poate fi secundară a numeroase cauze, cum ar fi ateroscleroza arterelor renale. În general, HTA la pacienţii cu ambele tipuri de DZ se asociază cu creşterea volumului plasmatic, creşterea rezistenţei vasculare periferice, şi activitate reninică scăzută. Atât HTA sistolică cât şi diastolică accelerează marcat progresia ND, impunând un management antihipertensiv agresiv, care să încetinească scăderea ratei filtrării glomerulare. La pacienţii cu DZ tip 1 şi tip 2 este necesară monitorizarea valorilor tensionale timp de 24 de ore (ABPM), pentru a depista pacienţii la care valorile TA sistolice şi diastolice nu scad în cursul nopţii- "non dipper", „Non dipper" se defineşte ca o reducere relativă a TA nocturne cu mai puţin de 10% faţă de valoarea zilei, atât pentru TA sistolică cât şi pentru cea diastolică. Numeroase studii au arătat că „non dipper" este asociat cu creşterea nivelului albuminei excretate în urina de 24 de ore, în ambele tipuri de DZ [2, 11, 17, 22]. Aproape 80-90% din pacienţii cu macroalbuminurie prezintă acest fenomen, în timp ce el a fost detectat numai la 30-50% dintre pacienţii cu excreţie normală de albumină.

Poulsen şi col. au demonstrat că "non dipper" se asociază cu manifestări de retinopatie la pacienţii cu DZ tip 1 normoalbuminurici [112,119].

*Bolile cardiovasculare* reprezintă principala cauză de deces, atât la pacienţii cu DZ tip1, cât şi la pacienţii cu DZ tip 2. Deosebirea între cele două tipuri de diabet constă în faptul că în timp ce în DZ tip 2 afecţiunile cardiovasculare pot preceda debutul DZ, ele însoţindu-se foarte frecvent de microalbuminurie, în afara

oricărei leziuni renale, în DZ tip 1 incidenţa bolilor cardiovasculare creşte rapid, odată cu apariţia proteinuriei. Datorită unor factori încă necunoscuţi, incidenţa cardiopatiei ischemice începe să crească la foarte scurt timp după dezvoltarea macroproteinuriei, în DZ tip 1. În timp ce microalbuminuria prezice macroalbuminuria la 80% dintre pacienţii cu DZ tip 1, numai 20% dintre pacienţii microalbuminurici cu DZ tip 2 vor progresa către nefropatie clinic manifestă [120,121]. Studii bioptice renale, ale unor pacienţi cu microalbuminurie şi DZ tip 2 au arătat ca numai 30% au modificări glomerulare tipice pentru ND, în timp ce 30% au modificări renale nespecifice, iar restul au structură renală normală [106,110]. La majoritatea pacienţilor cu DZ tip 2 microalbuminuria este marker-ul disfuncţiei endoteliale şi reprezintă un predictor puternic pentru mortalitatea cardiovasculară în DZ tip 2.

*Tulburările de ritm* sunt mai frecvente la pacienţii cu ND şi pot cauza adeseori moarte subită. Printre cauzele ce generează aceste tulburări de ritm se numără: alungirea intervalului QT(în neuropatia diabetică, frecvent asociată), tratamentele cu diuretice, IECA (ce pot induce tulburări electrolitice), alterările celulelor miocardice, hipoglicemiile severe ce pot aparea dupa instalarea retentiei azotate, antidiabeticele orale, cum ar fi sulfonilureicele, cu proprietăţi de blocare a canalelor ATP ş.a [94,103,120,122].

*Prezenţa anemiei* explică paloarea, astenia fizică.

Scăderea apetitului, sughiţul, greaţa, vărsăturile pot fi semne ale uremiei dar pot fi şi manifestări ale *neuropatiei vegetative*, care adeseori agravează evoluţia nefropatiei diabetice.

Creşterea numărului de *hipoglicemii nejustificate*, scăderea necesarului de insulină la pacienţii trataţi cu insulină impun explorarea renală la pacienţii diabetici.

Prezenţa concomitentă a simptomelor şi semnelor celorlalte complicaţii microvasculare, cum ar fi retinopatia diabetică şi neuropatia diabetică, susţin diagnosticul de ND. Pirart [111] a propus termenul de „diabetic threeopathy", pentru a prezenta global cele trei complicaţii microvasculare mai importante ale DZ. Legăturile dintre aceste complicaţii sunt totuşi mai complicate. În timp ce virtual toţi pacienţii cu nefropatie au retinopatie [111,113], în forma ei proliferativă, aproximativ o treime din pacienţii cu leziuni de retinopatie proliferativă nu au microalbuminurie [25]. La pacienţii cu DZ tip 1 retinopatia diabetică este prezentă la 85-99% din cazurile cu proteinurie persistentă, şi numai la 47-63% dintre cazurile cu DZ tip 2, sugerând că aproximativ 30% dintre pacienţii cu DZ tip 2 au proteinurie de altă cauză decât afectarea renală diabetică. O consecinţă practică ar

fi aceea că la pacienţii cu proteinurie fără retinopatie diabetică este necesară biopsia renală, pentru a se stabili etiologoa afecţiunii renale. Sindromul nefrotic se poate însoţi sau nu de edeme şi este asociat cu HTA, retinopatie diabetică, neuropatie diabetică. Nu există o relaţie între aspectul histologic şi tabloul clinic. Diagnosticul precoce al nefropatiei diabetice încă din stadiile preclinice precum şi diagnosticul stadial al acesteia impune efectuarea unor explorări paraclinice.

## *II. Explorări paraclinice în nefropatia diabetică*

### *1. Explorarea funcţiei renale*

*Rata filtrării glomerulare (RFG).*

RFG este cel mai corect evaluată prin clearance-ul inulinic. Se mai poate folosi clearance-ul EDTA marcat cu crom radioactiv ($^{51}$Cr-EDTA) şi clearance-ul la creatinină. Valorile normale oscilează între 105 – 115ml/min/1,73m$^2$. Clearance-ul la creatinina endogenă supraestimează RFG comparativ cu cea determinată prin clearance- ul inulinei. RFG este valoroasă doar dacă se execută în dinamică, corelata cu prezenţa microalbuminuriei. Valorile RFG sunt influenţate de gradul echilibrului metabolic. Creşterea RFG cu peste 30% faţă de valorile normale la debutul DZ, cu menţinerea crescută a valorilor şi după echilibrarea metabolică este un element predictiv de dezvoltare a microalbuminuriei. La bolnavii cu ND, în absenta tratamentului antihipertensiv, RFG scade în medie cu 10 ml/min /an.

*Ureea, creatinina, acidul uric* sunt normale iniţial şi cresc pe masura ce ND evolueaza. Acidul uric poate fi crescut izolat în caz de hiperuricemie.Declinul funcţiei renale poate fi accelerat şi de alte cauze, cum ar fi: infecţii urinare cu necroză papilară, stază urinară datorită neuropatiei autonome, folosirea unor substanţe de contrast pentru diverse explorări, insuficienţă cardiacă congestivă, HTA necontrolată, utilizarea de IECA, antiinflamatorii, deshidratarea ce poate să apară după tratamentul intempestiv cu diuretice, după vărsături repetate datorate gastropatiei diabetice, sau după diaree prelungită, în cadrul neuropatiei autonome.

*2. Eliminarea urinară de proteine*

*Albuminuria* este cel mai precoce şi mai sensibil semn al nefropatiei diabetice, constituind în acelaşi timp un factor predictiv pentru instalarea insuficienţei renale şi afectarea cardio-vasculară. Valorile normale ale albuminuriei sunt sub 20µg/min sau sub 30mg/zi. Proteinuria este de origine glomerulară, $ß_2$ microglobulina, care este de origine tubulară fiind absentă.

Proteinuria este determinată de patru factori principali:

a. Creşterea permeabilităţii membranei bazale glomerulare, prin modificarea structurii acesteia, indusă de diabet.

b. Reducerea încărcării anionice a peretelui capilar.

c. Creşterea presiunii de filtrare glomerulară determinată de angiotensina II, renină, catecolamine.

d. Mărimea moleculelor proteice.

*Microalbuminuria* se defineşte prin valori ale albuminuriei de 20 - 200µg/min sau de 30 – 300mg/zi. Se discută tot mai des necesitatea reevaluării valorilor normale, sub cele actuale.

*Macroalbuminuria* se defineşte prin valori ale albuminei ce depăşesc 200µg/min şi 300mg/zi.

Pentru a preciza existenţa microalbuminuriei sunt necesare cel puţin două probe pozitive din trei, efectuate în interval de şase săptămâni - 6 luni. Trebuie semnalat totuşi că microalbuminuria mai poate fi determinată de: dezechilibru metabolic important, exerciţii fizice, insuficienţă cardiacă, HTA, ortostatism prelungit, infecţii urinare etc.

Apariţia microalbuminuriei se corelează strâns cu gradul leziunilor renale care sunt reversibile în acest stadiu. Optimizarea controlului metabolic şi tensional pot însă întârzia progresia nefropatiei diabetice.

Microalbuminuria este element predictiv pentru apariţia proteinuriei clinice.

La aproximativ 30% dintre pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 albuminuria poate avea o altă cauză (infecţii ale tractului urinar, insuficienţă cardiacă, nefropatie glomerulară, HTA esenţială).

*Proteinuria clinică* depăşeşte 0,5g/zi şi se poate doza prin tehnicile clasice de determinare a proteinelor urinare.

Din momentul apariţiei macroalbuminuriei funcţia renală se degradează progresiv, procesul fiind ireversibil. Echilibrarea optimă metabolică nu mai poate încetini progresia nefropatiei diabetice, acest efect obţinându-se numai prin controlul valorilor tensionale. Consumul excesiv de proteine şi valorile tensionale crescute agravează leziunile renale. Odată cu apariţia proteinuriei creşte riscul apariţiei retinopatiei diabetice proliferative şi a mortalităţii cardiovasculare. Proteinuria poate atinge uneori valori de 5-10 grame/24 de ore, cu sau fără edeme, cu modificările corespunzătoare ale lipidelor şi proteinelor. În aceste situaţii tabloul de sindrom nefrotic domină tabloul clinic.

*3. Raportul albumină/creatinină urinară (RACU)* este un criteriu de estimare a ratei excreţiei de albumină, apărut datorită dificultăţii în a evalua corect diureza. Are avantajul că se poate efectua oricând în cursul zilei.

Un raport albumină/creatinină < 2,5mg/mmol la bărbaţi şi < 3,5mg/mmol la femei este normal. Se recomandă repetarea anuală a acestui raport [28].

Un raport albumină/creatinină ≥ 2,5mg/mmol la bărbaţi şi ≥ 3,5mg/mmol la femei impune repetarea lui în următoarele 6 luni de 2 ori, pentru confirmarea microalbuminuriei persistente.

*4. Examenul sumar de urină.* Proteinuria se însoţeşte de hematurie şi cilindrurie minime, în schimb leucocituria este frecventă. Glicozuria este în general scăzută raportat la glicemie, datorită creşterii pragului renal la glucoză peste valorile normale. De aceea la bolnavii cu nefropatie diabetică glicozuria nu mai este un marker al controlului metabolic, neputând fi luată în calcul la stabilirea tratamentului antihiperglicemic.

*5. Uroculturi repetate:* prezenţa infecţiei urinare la un pacient cu proteinurie, impune tratamentul infecţiei şi repetarea proteinuriei, care poate diminua sau poate să dispară.

*6. Hemoleucograma*: anemia se instalează odata cu scaderea RFG sub 60 ml/min/1,73m2. Date relativ recente arată că anemia poate să preceadă instalarea insuficienţei renale. Leucocitele pot fi crescute la cazurile de infecţii urinare.

*7. Electroforeza* poate fi modificată, mai ales atunci când apar semnele sindromului nefrotic: scad albuminele, cresc $\alpha_2$ şi beta globulinele. Gama globulinele pot fi normale sau uşor crescute.

*8. VSH* este constant crescut.

*9. Glicemia.*

**a.** Frecvent pot să apară, în boala cronica de rinichi, în stadii avansate(4,5), înafara DZ, valori glicemice crescute (pseudodiabetul uremic), cauzat de:

scăderea sensibilităţii ţesuturilor periferice la insulină;

blocarea acţiunii insulinei în periferie de către toxinele uremice, cu normalizarea toleranţei la glucoză după inceperea dializei;

**b.** Hipoglicemia apare frecvent, la bolnavii cu DZ trataţi cu insulină, odată cu instalarea ND, impunând scăderea progresivă a dozelor de insulină, pâna la întreruperea acesteia, în stadiul 5. Explicaţii posibile:

- scăderea degradării şi eliminării insulinei pe cale renală, ştiut fiind că insulina este degradată şi/sau eliminată pe cale renală şi hepatică;
- efectul hipoglicemiant al unor metaboliţi reţinuţi în cursul uremiei;
- aportul glucidic redus datorită anorexiei;
- creşterea penetrării glucozei în celulele musculare şi adipoase, independent de insulină, datorită creşterii permeabilităţii capilarelor şi membranelor celulare;
- favorizarea sintetizării şi eliberării de insulină de către pancreasul restant;
- anularea efectului antiinsulinic al unor antagonişti insulinici preexistenţi;

*10. Determinarea lipidelor sanguine.*

- În diabetul zaharat de tip 1 apar modificări lipidice caracteristice numai în perioadele de dezechilibru metabolic: hipertrigliceridemie, hiper VLDL, scăderea HDL-colesterolului. Insulinoterapia activează LP-lipaza şi ameliorează aceste modificări.

- În diabetul zaharat de tip 2 există frecvent dislipidemie, numită dislipidemie aterogenă, neameliorată de echilibrarea metabolică. Caracteristică este creşterea triglyceridelor, scăderea HDL-colesterolului, creşterea LDL mici şi dense, care se oxidează şi glicozilează, favorizând aterogeneza. Concomitent creşte apolipoproteina B serică totală, fiecare dintre aceste particule având rol aterogen independent. Când DZ este dezechilibrat apare hiperchilomicronemie, creşterea AGL, post prandial în special. În studii experimentale, pe animale, s-a constatat că hiperlipidemia cauzează leziuni renale directe. Particulele LDL, modificate prin glicozilare, cresc legarea de glicozaminoglicanii membranei bazale glomerulare, cauzând creşterea permeabilităţii membranei bazale. Depozitarea particulelor de LDL modificate în mezangiu, poate induce semnale chemotactice pentru macrofage şi stimulează proliferarea celulelor mezangiale. LDL modificate sunt preluate de monocite/macrofage, cu formarea de celule spumoase mezangiale şi glomerulare.

*11. Examinarea fundului de ochi, angiofluorografie, pentru diagnosticarea retinopatiei diabetice.*

*12. Aprecierea funcţiei sistemului nervos autonom*: hipotensiune ortostatică, tahicardie rezistentă la manevrele vagale, cistopatie diabetică(ecografie pentru vezica urinară)

*13. ECG de repaus şi de efort, coronarografie, ecocardiografie* pentru depistarea anomaliilor regionale ale contractilităţii, *ventriculografie izotopică.*

*14. Explorarea circulaţiei cerebrale şi periferice.*

*15. Examenl ecografic* evidenţiază nefromegalie la pacientii cu ND, sau rinichi subdimensionati, inegali, cu contur boselat, datorită coexistenţei pielonefritei cronice, alături de leziunile specifice diabetului zaharat.

*16. Modificări anatomopatologice în nefropatia diabetică*

*Modificări macroscopice ale rinichiului diabetic:* în ND rinichii sunt măriţi de volum, nu numai în faza de debut a bolii ci şi în stadii mai avansate. Nefromegalia apare precoce, atât în DZ experimental, cât şi în DZ la om [98,114,122]. Cei mai mulţi pacienţi cu DZ de tip 1 au rinichii mari în momentul diagnosticării. La animale nefromegalia apare în timp de 4 zile de la debutul diabetului zaharat. Contribuţia glomerulilor la hipertrofia renală este nesemnificativă, pentru că ei

reprezintă numai 1% din volumul renal total. Mărirea de volum este dată în principal de combinaţia dintre hipertrofia tubulară, hiperplazia şi expansiunea interstiţială, şi reprezintă, probabil, un răspuns la creşterea filtrării de lichide şi glucoză, şi reabsorbţia lor activă. Cicatricele renale şi necroza papilară sunt frecvente la pacienţii diabetici, în special femei şi pot să fie rezultatul creşterii prevalenţei infecţiilor de tract urinar. Stenoza aterosclerotică a arterelor renale a fost descrisă, mai ales la pacienţii cu DZ de tip 2. Suprafaţa rămâne netedă mult timp, uneori prezintă granulaţii fine, spre deosebire de rinichiul cu arterioscleroză nediabetică, care este mai mic decât în mod normal şi prezintă o granularitate evidentă[124]. Conturul renal boselat indică prezenţa concomitentă a pielonefritei cronice. În unele situaţii(în special în DZ tip 2), stenoza concomitentă a arterei renale, boala vasculară difuză, sau infecţiile de tract urinar superior pot contribui la reducerea volumului renal. Mărimea rinichilor este normală sau crescută la 50% dintre pacienţii cu DZ şi insuficienţă renală. La ceilalţi pacienţi rinichii sunt mici.

*Modificări microscopice în rinichiul diabetic*

În cea mai mare parte modificările patologice ale rinichiului diabetic sunt similare în DZ tip 1 şi DZ tip 2. Glomerulopatia diabetică se caracterizează în principal prin îngroşarea membranei bazale glomerulare şi creşterea volumului mezangial [99,109]. Îngroşarea membranei bazale poate fi detectată în primii doi ani de la diagnosticarea DZ [99,110] şi până la 10 ani majoritatea pacienţilor prezintă o creştere progresivă a îngroşării membranei bazale. Expansiunea mezangiului se corelează strâns cu declinul funcţiei renale şi dezvoltarea proteinuriei [99,103]. Expansiunea mezangiului se datorează atât creşterii producţiei cât şi scăderii degradării proteinelor din matricea extracelulară, cum ar fi colagenul de tip I şi IV, laminina şi fibronectina [99,100,105,118]. Spre deosebire de îngroşarea membranei bazale, care apare precoce, mezangiul poate fi normal şi după 25 de ani de boală, dar el este afectat totdeuna odată cu apariţia nefropatiei clinic manifeste [99,104].

În microscopia optică şi electronică se descriu următoarele leziuni:

• *Leziuni glomerulare:*

a). Leziunile nodulare – descrise de Kimmelstiel Wilson (**Figura 5.1**), au fost considerate mult timp ca fiind caracteristice nefropatiei diabetice. Mecanismele de formare a acestor noduli nu sunt elucidate. Se incriminează atât procesele de mezangioliză focală [117] cât şi cele de necroză fibrinoidă [32]. Se caracterizează prin apariţia de noduli hialini acelulari, cu aspect fibrilar. Nodulii sunt bine demarcaţi, eozinofili, localizaţi în regiunile centrale ale lobulilor glomerulari. Ei sunt frecvent încercuiţi de celule spumoase. Sunt relativ omogeni la coloraţia cu hematoxilină şi au o structură laminată după coloraţia cu acid-Schiff

periodic. Caracteristicile acestui tip de leziuni sunt: neregularitatea mărimii şi distribuţiei în şi între glomeruli şi localizarea lor departe de hil. Probabil locul lor de origine este mezangiul. Distrugerea mezangială şi liza centrului lobular este corelată cu dilatarea capilară microanevrismală, urmată de reorganizarea laminară a rămăşiţelor mezangiale. Formarea nodulilor este înalt specifică pentru glomerulopatia diabetică, dar alte boli renale, cum ar fi glomerulonefrita mezangiocapilară, nefropatia amiloidă, boala lanţurilor uşoare ş.a., pot fi asociate cu anormalităţi nodulare. Microscopia electronică şi studiile în imunofluorescenţă aduc elemente distincte în nefropatia diabetică [96]. Este general acceptat că nodulii nu sunt prezenţi în absenţa leziunilor difuze şi apar numai după o lungă perioadă de boală (aproximativ 14 ani). Nodulii Kimmelstiel Wilson nu sunt totdeauna prezenţi în nefropatia diabetică. Prevalenţa lor variază considerabil, între 12 – 55%.

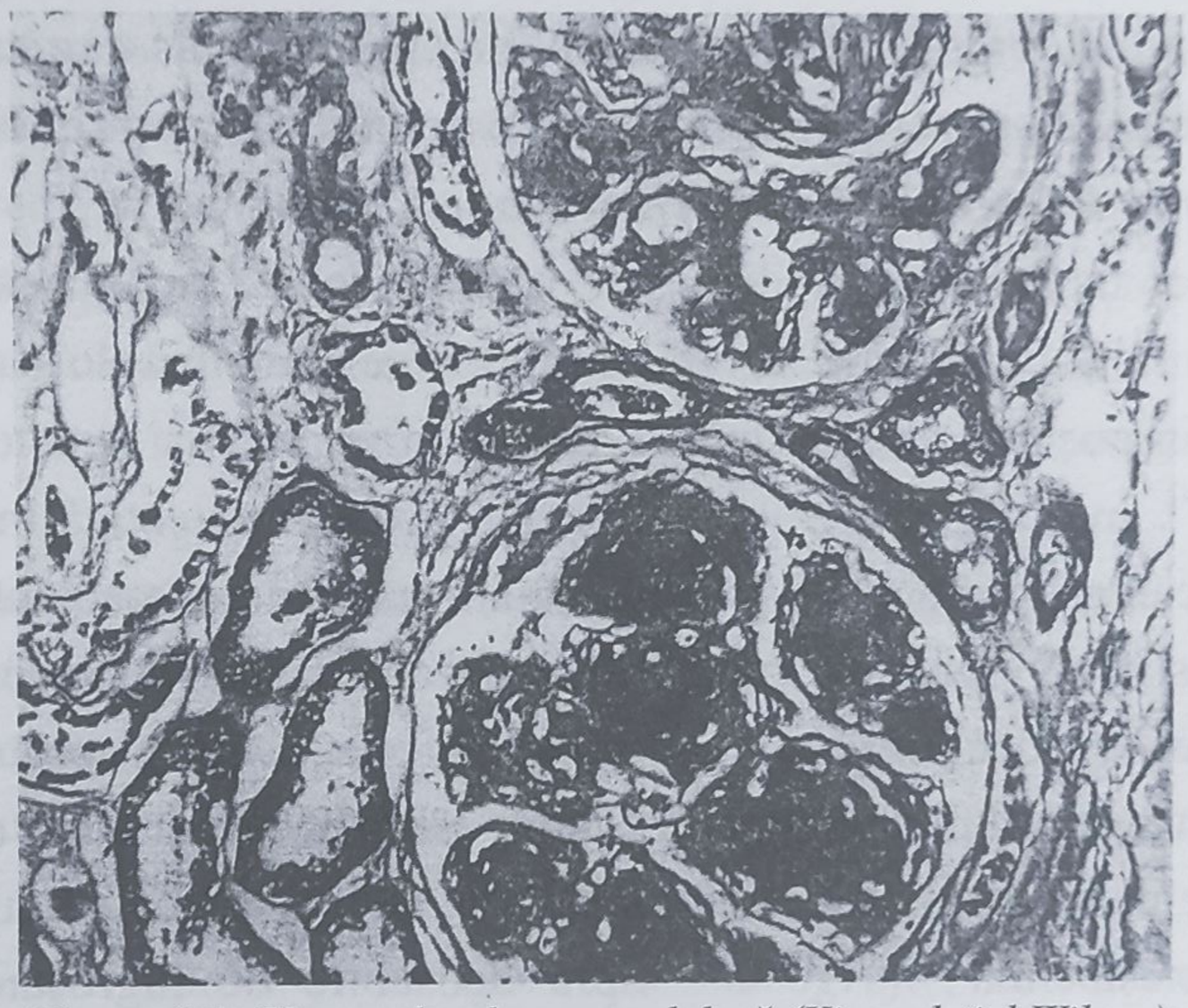

***Figura 5.1.*** *Glomeruloscleroza nodulară (Kimmelstiel Wilson)*

b). Leziunile difuze glomerulare (Bell şi Fahr) par să fie cele mai obişnuite leziuni din ND (**Figura 5.2**). Are loc acumularea de material PAS pozitiv în pereţii capilarelor glomerulare, care devin mai groşi. Principala modificare o constituie îngroşarea membranei bazale, care poate atinge 5000-8000Á. Ele apar prin creşterea ariei mezangiale şi ingroşarea peretelui capilar, cu extinderea matricei mezangiale, incluzând capilarele. În stadiile iniţiale este dificil de a distinge expansiunea mezangială minoră de modificările care apar odată cu îmbătrânirea sau altă patologie glomerulară. În cazuri mai severe, peretele capilar îngroşat şi expansiunea mezangială conduc la îngustare capilară şi eventual hialinizare completă. Fibroza periglomerulară este adeseori prezentă în stadiile avansate.

Aceste leziuni nu sunt specifice, ele mai apar şi la persoanele fără diabet: vârstnici, hipertensivi.

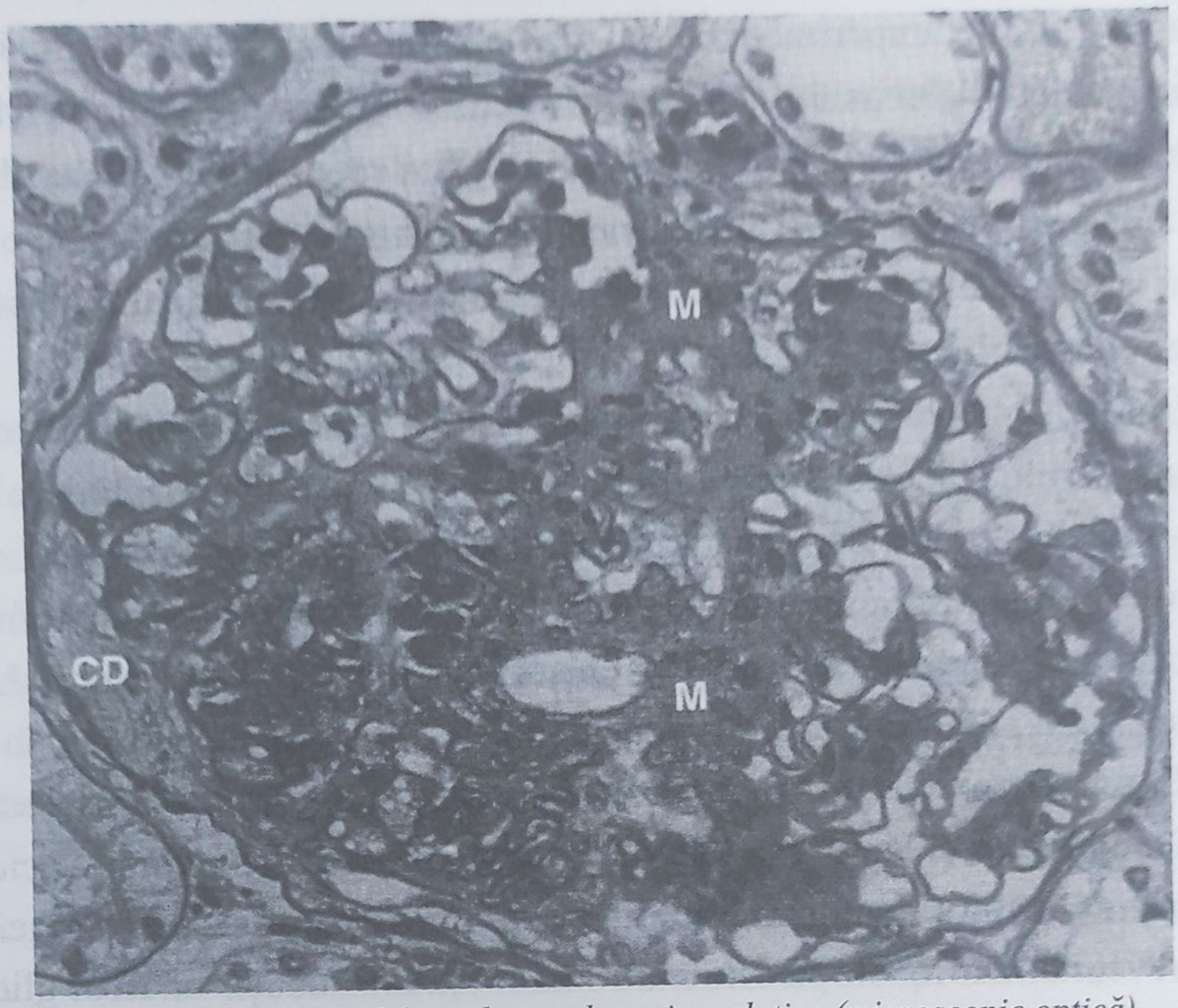


***Figura 5.2.*** *Leziuni difuze glomerulare şi exudative (microscopie optică)*

c). Leziunile exudative (Spühler şi Zollinger) nu sunt specifice. Ele conţin proteine diverse şi adeseori material lipidic. Există leziuni similare în multe alte afecţiuni renale. Aceste leziuni sunt intens eozinofile. În funcţie de formă şi localizare au fost descrise: dopurile fibrinoide (fibrin cap), picăturile capsulare (capsular drops) şi hialinoza arteriolară (arteriolar hialinosis).

- Dopurile de fibrină au formă semilunară, sunt localizate în glomeruli, la nivelul peretelui capilar, între membrana bazală şi endoteliu (Heptinstall 1983).

- Picăturile capsulare sunt situate pe versantul intern al capsulei Bowman, proeminând spre spaţiul urinar, între celulele epiteliale şi membrana bazală.

- Hialinoza arterială poate fi prima modificare detectabilă la microscopul optic în rinichiul diabetic. Materialele hialine se observă atât în arteriolele aferente glomerulare, cât şi în cele eferente, depozitele fiind localizate subintimal în principal, cu extindere în grosimea mediei, adeseori producând înlocuirea întregului perete. Cu ajutorul microscopului electronic se observă că principala cauză de exprimare a mezanginului se datorează acumulării de material amorf. Pe de altă parte compoziţia acestei materii amorfe diferă de normal, conţinând mai

mult colagen tip VI şi mai puţini proteoglicani, în special heparansulfat. În plus, acumularea matrixului distruge structura microfibrilară, alterând natura poroasă a mezangiului şi slăbind ataşamentul acestuia la endoteliu şi membrana bazală glomerulară. Studiile experimentale au demonstrat că aceste modificări pot fi induse prin creşterea glucozei în ambient, a factorilor de creştere, cum ar fi TGF-B [116] a prostanoizilor, cum ar fi tromboxamul [97], şi a produşilor finali ai glicozilării avansate. Acumularea de matrice mezangială poate fi prevenită şi ea poate fi reversibilă la animalele de experienţă, la care se instituie tratament cu insulina sau transplant de insule Langerhans.

Îngroşarea membranei bazale capilare este o altă modificare evidentă care apare în glomerulopatia diabetică. În mod normal, membrana bazală este formată dintr-o porţiune centrală electrondensă (lamina densa), mărginită de două zone mai puţin dense (lamina rara interna şi lamina rara externa). Cel mai important proteoglican din compoziţia sa este heparansulfatul, în special perlecanul. Lanţurile de colagen tip IV sunt aranjate într-o relaţie strânsă, lăsând un număr mic de pori funcţionali, de aproximativ 60Å. Cea mai mare parte din permselectivitatea macromoleculelor circulante este dependentă de această structură. Pacienţii cu proteinurie tind să aibă membrane mai groase [101]. Îngroşarea membranei bazale poate fi prevenită, dar rezoluţia este mult mai înceată. Produşii finali ai glicozilării avansate cresc mărimea porilor membranei bazale tubulare, putând duce astfel la creşterea permeabilităţii la proteine. În stadiul avansat al nefropatiei diabetice se înregistrează un spectru larg al leziunilor, de la glomeruli normali până la glomeruli complet sclerozaţi. Glomerulii normali sunt adeseori hipertrofiaţi compensator. Scleroza sau ocluzia glomerulară globală cauzată de expansiunea mezangiului sau ischemia secundară blocării arteriolelor aferente, duc la reducerea filtrării glomerulare. Blocarea arteriolară poate conduce la o situaţie comparabilă cu cea din retinopatia diabetică[99]

· cu destabilizarea peretelui vascular şi apariţia vaselor de neoformaţie.

• *Modificări interstiţiale şi tubulare.*

Asemănător altor tipuri de boală renală progresivă, în DZ apar o varietate de modificări nespecifice: acumularea de glicogen în celulele tubulare ale regiunii corticomedulare (Armeni - Ebstein); fibroză interstiţială, ce creşte paralel cu creşterea valorilor tensionale şi expansiunea mezangiului (Maner et al 1992). Leziunile tubulo-interstiţiale sunt un factor important în evoluţia ND şi un predictor al disfuncţiei renale. Modificările patologice includ: îngroşarea membranei bazale tubulare, atrofie tubulară, fibroză interstiţială şi arterioscleroză. Expansiunea interstiţială se corelează strâns cu disfuncţia renală, albuminuria şi

expansiunea mezangială. Creşterea filtrării glomerulare a proteinelor în diabet conduce la acumularea de proteine în citoplasma celulelor din tubii proximali, cauzând reacţie inflamatorie, şi leziuni tubulointerstiţiale. Aceste leziuni apar strâns corelate cu leziunile glomerulare [95,99]. Membrana bazală tubulară are aceeaşi compoziţie şi structură ca membrana bazală glomerulară, dar este de două ori mai groasă. Pacienţii diabetici dezvoltă îngroşarea membranei bazale tubulare, de aproximativ două până la trei ori mai mare decât valoarea ei la nediabetici [103].

• *Leziuni arteriale şi arteriolare*

La nivelul arterelor interlobulare şi arcuate se pot depista leziuni de arterioscleroză, mai marcate în DZ comparativ cu alte afecţiuni. Leziunile arteriosclerotice afectează mai frecvent arteriolele aferente şi eferente, antrenând formarea de depozite hialine subendoteliale, PAS pozitive.

*Indicaţiile biopsiei renale la pacienţii cu diabet zaharat:*

Deşi la majoritatea pacienţilor diabetici nu este necesară biopsia renală pentru a diagnostica nefropatia diabetică, la anumite categorii biopsia este indicată:

Absenţa retinopatiei. Retinopatia este aproape invariabil prezentă la pacienţii cu proteinurie de origine diabetică.

Hematuria macroscopică ar putea sugera o boală renală non diabetică.

Durata diabetului zaharat tip 1 sub 10 ani, la debutul proteinuriei.

Evidenţe clinice sau biochimice a unei perturbări multisistemice.

Degradarea rapidă a funcţiei renale şi instalarea bruscă a unui sindrom nefrotic.

Retenţie azotută, în absenţa proteinuriei.

## Probleme particulare în nefropatia diabetică

### *Sarcina la femeia cu DZ şi nefropatie diabetică*

Sarcina la femeia cu DZ fără complicaţii cronice majore este, mai ales în ultimii ani, un succes.

Sarcina la femeia cu ND implică anumite riscuri, legate de stadiul ND, riscuri care ţin atât de mamă (pe termen scurt şi lung), cât şi de copil (intrauterin, perinatal, pe termen lung).

În astfel de situaţii, sunt necesare echipe complexe de urmărire: diabetolog, ginecolog, nefrolog, pediatru, asistent medical educator.

*Modificări renale în sarcina normală, necomplicată, la femeia cu DZ*

Dilatarea sistemului colector renal, care începe în trimestrul I de sarcină şi apare la 90% dintre femei, atât la cele cu DZ, cât şi la cele fără DZ [126,140].

RFG şi fluxul plasmatic renal (FPR) cresc semnificativ în timpul sarcinii. RFG creşte în prima lună de sarcină cu 25%, atinge un peak de 20-80% deasupra valorilor în afara sarcinii, la sfârşitul trimestrul I şi descreşte către normal la sfârşitul sarcinii.

FPR creşte cu 80% în trimestrrul II de sarcină şi rămâne crescut, cu 60% mai mare, până la sfârşitul sarcinii [126,127].

- Creşterea RFG este răspunzătoare în parte de dublarea excreţiei de proteine la gravida nediabetică, de la 100 la 180 mg/zi, pornind de la primul la al treilea trimestru de sarcină.

În timpul sarcinii creşte retenţia de Na cu 2-6 mmol/zi, conducând la o acumulare de Na de 900 mmoli în timpul sarcinii. Apare astfel o expansiune de volum de 7l, din care 1 – 1,5l intravascular. Când expansiunea de volum este sub valorile normale apare încetinirea creşterii fătului.

Toate componentele sistemului renină angiotensină aldosteron cresc în sarcină. Acestea ar putea explica în parte expansiunea de volum.

În preclampsie apare o asociere între contracţia de volum şi vasoconstricţie. Renina, A II şi aldosteronul sunt scăzute comparativ cu sarcina normală [126].

*Acţiunea sarcinii asupra gravidei cu nefropatie diabetică*

La femeia cu ND pot să apară erori în măsurarea clearance - ului la creatinină, în special prin blocarea urinii în "spaţiul mort", creat de dilatarea sistemului colector renal. Hiperfiltrarea este considerată de unii autori ca fiind cauza centrală a bolii renale în DZ. Astfel, în sarcină, s-ar accelera procesul de glomerulosclerozã, contribuind la declinul funcţiei renale [126,130].

Infecţia de tract urinar este mult mai frecventă la femeia cu DZ, comparativ cu cea fără DZ, dilatarea sistemului colector putând creşte riscul de pielonefrită

Datele referitoare la prezenţa micro şi macroalbuminuriei la gravida diabetică şi corelaţii cu preeclampsia, efecte asupra fătului, progresia leziunii renale sunt foarte controversate, adeseori discordante, posibil datorită numărului relativ mic de gravide diabetice analizate de fiecare grup. Mogensen [126,137] sugerează efectul negativ asupra fătului determinat de cresterea excreţiei de albumina.

Creşterea proteinuriei în timpul sarcinii este aproape regula în ND, crescând de 2-4 ori, cu revenire la valorile anterioare în perioada post partum, în majoritatea cazurilor. Kimmerlie şi col. [7] au observat o creştere a proteinuriei de 2.1-5g din primul trimestru până în trimestrul trei de sarcină. Purdy şi col [139] susţin că proteinuria peste 3g/24 ore aparută în primul trimestru prezice descreşterea RFG, în

timp ce excreţia unor cantităţi similare de proteine în ultimul trimestru este mai benignă.

Tensiunea arterială creşte odată cu sarcina şi excreţia de proteine, jucând un rol cheie atât în privinta datei naşterii, cât şi asupra funcţiei renale materne.

Retinopatia poate progresa în timpul sarcinii [132]. Femeile cu nefropatie pot fi la risc foarte crescut de retinopatie proliferativă, existând riscul pierderii vederii. De aceea se impune examen oftalmologic repetat, cu instituirea laser terapiei în caz de nevoie.

Analizând efectul sarcinii asupra funcţiei renale, pe termen lung, se constată ca: 25% dintre toate femeile cu DZ care au născut, vor începe în următorii 3 ani terapia de substituţie a functiilor renalăe, 5% dintre femei mor în primi 3 ani după naştere [17]; 20% dintre copiii născuţi din mame cu ND îşi pierd mama până la vârsta de 10 ani [128]. Miodovnik şi col [12] estimează că riscul dezvoltării BCR-stadiul terminal la femeile cu ND şi sarcină este de 16% după 5 ani, 30% după 10 ani şi 45% după 12 ani de la debutul ND. Din 490 de sarcini citate de EDTA Registry la femeile pe terapie de substituţie a functiilor renale [126], 11,2% faceau hemodializă şi numai 0,4% CAPD. Majoritatea sarcinilor descrise la femeile aflate în tratament hemodialitic sunt în primul an de hemodializă, dar 20% din sarcini sunt la femei cu peste 10 ani de hemodializă [129].

Întrucât s-a raportat o rată crescută a rejectului de grefă renală după o sarcină, se recomandă să se aştepte cel puţin 2 ani după transplant, înainte de a se permite o sarcină. Nu există date care să confirme, fără dubiu, dacă sarcina compromite funcţia renală pe termen lung [125,142].

Supravieţiuirea perinatală la copiii din mamă cu DZ tip 1 este comparabilă cu aceea a copiilor născuţi de mame fără DZ [133].

La copiii născuţi din mame cu ND procentul de supravieţuire perinatală este mai scăzut, la un clearance al creatininei <75ml/min supravieţuiesc numai 40% dintre copii [126].

Anomaliile congenitale apar la 4-14,3% din nou născuţi, în funcţie de stadiul clinic al ND [2].

15% dintre copiii mamelor cu ND au greutatea la naştere redusă (definită ca fiind cu 10% sub greutatea vârstei la gestaţie). Procentul acestora creşte cu cât ND este mai avansată, atingând 30% dintre copii când clearance-ul la creatinină scade sub 80ml/min, date comparabile cu cele întâlnite în bolile renale la nediabetici.

În 20-30% din cazuri se înregistrează naşterea prematură, înainte de 34 de săptămâni, cu aproximativ 5 săptămâni mai devreme la femeile cu BCR decât la cele care au numai proteinurie [135].

Sindromul de detresă respiratorie apare la 50% dintre copiii mamelor cu ND şi retentie azotată, faţă de 15% la cele cu ND fără retentie azotata [131].

Datele despre evoluţia pe termen lung a copiilor născuţi din mame cu ND sunt relativ limitate. Kimmerle R [131] prezintă rezultatele unui lot de copii urmăriţi timp de 11 ani: 25% au avut grade variate de retardare psihomotorie, 11% severe.

### *Supravegherea şi tratamentul gravidei cu ND*

Deşi este deja cunoscut riscul crescut, adeseori imprevizibil, al unei sarcini în progresia ND, multe familii îşi asumă acest risc. Când există alterare renală severă a funcţiei renale (creatinina > 2,5 mg%) se insistă pentru amânarea sarcinii după transplantul renal. Femeia diabetică gravidă va fi atent supravegheată, de o echipă medicală complexă, care va monitoriza evoluţia sarcinii, echilibrul metabolic, complicaţiile cronice ale DZ, dezvoltarea fătului [126].

*În preconcepţie:*

- Optimizarea controlului metabolic: eventual pompă de insulină.
- Optimizarea valorilor tensionale:120-130/80-85mmHg/stop IECA*.
- Explorarea funcţiei renale:

Creatinina serică,
Clearance-ul la creatinină, eventual RFG cu izotopi,
Proteinuria din 24 ore.

- Excluderea altor complicaţii micro şi macrovasculare, prin:

Examen fund de ochi, angiofluorografie,
EKG,
Teste pentru diagnosticarea neuropatiei vegetative,
Ecografie vezicală – pentru depistarea rezidiului post micţional.

- Informare asupra posibilelor complicaţii legate de mamă şi de făt.

Îngrijire în timpul sarcinii:

- Vizita de luare în evidenţă a sarcinii:
- Explorările din preconcepţie, dacă nu s-au efectuat recent,
- Funcţia renală: creatinina serică, clearance - ul la creatinină,
- Proteinuria în 24 ore,
- Profil glicemic, HbA1c, adaptarea schemei de tratament,
- Uroculturi.
- La fiecare vizită:
- TA,
- HbA1c,

- Proteinuria – dipstick,
- Creatinina serică,
- Studierea monitorizării glicemiei,
  - În fiecare trimestru:
- Fundul de ochi,
- Clearance - ul la creatinină,
- Proteinuria din 24 ore.

*Supravegherea fătului:*

- În primele săptămâni: ex. ecografic, pentru confirmarea viabilităţii,
- 18-20 săptămâni – scanare pentru anomalii congenitale,
- 28 săptămâni – ex. ecografic pentru studierea creşterii fetale,
- Mişcările fetale.

*Frecvenţa vizitelor:*

până la 28 săptămâni – lunar;

28- 32 săptămâni – la 2 săptămâni;

după 32 săptămâni – săptămânal.

Post-partum

*Mama:*

- Funcţia renală: creatinina serică, clearance - ul la creatinină,
- Proteinuria din 24 ore,
- Tratamentul HTA,
- Contracepţie.
- Hipoglicemie, hiperbilirubinemie, detresă respiratorie,
- Supravegherea dezvoltării psihomotorii.

*IECA sunt contraindicaţi în sarcină (pot da malformaţii craniene, hipoplazie pulmonară când se folosesc în primul trimestru de sarcină, sau pot duce la oligohidramnios, insuficienţă renală necontrolată şi anemie, dacă se administrează târziu în sarcină).

## Diagnostul diferenţial al nefropatiei diabetice

Nu există date coerente asupra acestui subiect. Datele publicate depind de specialitatea autorilor şi de obicei sunt rezultatul biopsiei renale şi al angiografiei. Se ia în calcul altă patologie renală atunci când lipsesc caracteristicile ND (retinopatia diabetică asociată, nefromegalia, calcificările vasculare difuze) sau evoluţia clinică este particulară.

Când lipsesc elementele caracteristice ale nefropatiei diabetice se face diagnostic diferenţial cu orice altă nefropatie primară sau secundară, al căror diagnostic este facilitat de contextul clinic.

## Evoluție, prognostic

Fară intervenţie terapeutică şi dacă nu intervin factori agravanţi, evoluţia este aceea prezentată la istoria naturală a nefropatiei diabetice. Odată instalată ND în stadiul terminal, prognosticul este mai sever comparativ cu al pacienţilor cu BRC în stadiul terminal nondiabetici, indiferent de metoda de tratament de substituţie a funcţiilor renale utilizată: la 10 ani supravieţuiesc 10% dintre bolnavii hemodializaţi, supravieţuire rară în dializa peritoneală şi 20- 25% la bolnavii transplantaţi. De aceea se impune, ca încă de la depistarea DZ, să se trateze agresiv toţi factorii de risc ce ar putea conduce la apariţia ND sau i-ar putea grăbi progresia.

## Prevenția şi tratamentul nefropatiei diabetice

Patologia pacientului cu diabet zaharat, în special de tip 2, este complexa, cumulează adesea numeroşi factori de risc şi alte comorbiditati, ce contribuie la progresia DZ şi a complicaţiilor sale cronice. Pacientul diabetic cu microalbuminurie şi proteinurie prezintă foarte frecvent şi alte complicaţii cronice ale DZ. De aceea astfel de pacienţi vor fi abordaţi holistic, cu screening regulat şi tratament al celorlalte complicaţii ale DZ sau boli asociate.

### *1. Prevenția primară*

Se adreseaza oricărui pacient cu DZ normoalbuminuric la risc şi include modalitati terapeutice specifice.

Două tipuri de strategii au fost evaluate: medicamentele antihipertensive şi optimizarea controlului glicemic.

***Optimizarea controlului glicemic***

Mai multe trialuri importante din ultimii 10 ani au dovedit clar efectul important al controlului glicemic în prevenirea apariţiei ND la pacienţii cu DZ tip 1 şi tip 2.

În *studiul DCCT (Diabetes Control and Complications Trial)*, intensificarea terapiei la pacienţii cu DZ tip 1 a determinat reducerea apariţiei microalbuminuriei

cu 39% şi cu 54% riscul evoluţiei spre macroproteinurie (overt diabetic nephropathy).

Studiul DCCT evidenţiază faptul că sunt necesare şi alte modalităţi adiţionale de tratament pentru a reduce sau a evita apariţia nefropatiei diabetice.

În *Studiul UKPDS* efectuat pe un grup de peste 4000 de pacienţi cu DZ tip 2 timp de 15 ani, valoarea HbA1c la grupul cu tratament intensiv a fost cu 0,9% mai scăzută, comparativ cu lotul de control, pe perioada studiului, ceea ce a condus la o scădere semnificativă a riscului apariţiei microalbuminuriei cu 24% după 9 ani de tratament intensiv şi cu 33% după 12 ani. Nu s-a observat nici o diferenţă cu privire la tipul de tratament utilizat, antidiabetice orale sau insulină.

*Reducerea presiunii arteriale*

- În stadiul incipient al ND, hipertensiunea intraglomerulară este factorul principal care determină creşterea ratei de excreţie a albuminei (apariţia microalbuminuriei) şi declinul ratei filtrării glomerulare (RFG). Hipertensiunea intraglomerulară se datorează în primul rând creşterii rezistenţei vasculare postglomerulare (vasoconstricţia arteriolelor eferente) şi în al doilea rând creşterii valorilor presiunii arteriale sistemice şi a fluxului plasmatic renal. Reducerea rezistenţei vasculare postglomerulare şi a valorilor presiunii arteriale sistemice determină scăderea REA şi încetineşte declinul RFG cu 5 – 6ml/min/an la pacienţii diabetici hipertensivi.

REA este un marker fidel al renoprotecţiei exercitate de terapia antihipertensivă, existând o corespondenţă între valorile presiunii arteriale şi REA, chiar la valori normale ale presiunii arteriale. Valorile ţintă ale presiunii arteriale sunt sub 130/85mmHg pentru toţi pacienţii diabetici, optime pentru pacienţii tineri sub 120/70-75mmHg iar pentru pacienţii vârstnici sub 125-130/80-85mmHg.

- IECA scad suficient presiunea intraglomerulară şi au efect benefic renoprotector similar blocantelor canalelor de calciu şi β-blocantelor selective.

- În concluzie, este esenţială instituirea terapiei precoce de reducere a valorilor presiunii arteriale la toţi pacienţii diabetici hipertensivi normoalbuminurici şi terapia renoprotectoare la pacienţii diabetici, cu risc crescut, normotensivi şi normoalbuminurici.

## 2. Prevenţia secundară

Cuprinde tratamentul administrat pacienţilor cu DZ tip 1 şi tip 2 pentru modificarea mai multor factori de risc şi markeri ai progresiei de la microalbuminurie (nefropatie incipientă) la macroalbuminurie (ND clinic manifestă):

- Rata excreţiei urinare a albuminei,
- Controlul glicemic (HbA1c),
- Hipertensiunea arterială,
- Dislipidemia,
- Obezitatea.

*Optimizarea controlului glicemic*, alături de terapia antihipertensivă, este un obiectiv crucial în prevenţia secundară a nefropatiei diabetice:

- La valori ale HbA1c mai mari de 7,5% se impune intensificarea terapiei hipoglicemiante, îndeosebi a insulinoterapiei, până la obţinerea unor valori ale glicemiei cât mai aproapiate de normal, cu tot riscul episoadelor hipoglicemice (uneori severe).

Importante studii prospective au dovedit efectele benefice ale unui bun control glicemic asupra RFG şi a REA, atât la pacienţii cu DZ tip 1 cât şi la pacienţii cu DZ tip 2.

Rezultatele *studiilor Steno 1 şi 2* sunt concludente în acest sens:

a) la lotul de pacienţi cu DZ tip 1 cu insulinoterapie convenţională, declinul RFG a fost cu 3,7ml/min/an iar progresia microalbuminuriei la macroalbuminurie (nefropatie clinic manifestă) a fost de 100%;

b) la lotul de pacienţi ce a beneficiat de intensificarea terapiei cu insulină, declinul RFG a fost de 1ml/min/an, iar progresia nefropatiei a fost de numai 22%.

*Studiul multicentric DCCT* confirmă reducerea riscului progresiei ND incipiente la nefropatie clinic manifestă cu 54% în urma intensificării insulinoterapiei şi a obţinerii unei valori a HbA1c < 7.5%.

Efectele îmbunătăţirii controlului glicemic la pacienţii cu DZ tip 2 au fost dovedite de ***UKPDS***, care a evidenţiat o reducere a riscului de progresie a microalbuminuriei la macroalbuminurie cu 25% în condiţiile asocierii la terapia hipoglicemiantă a terapiei antihipertensive.

*Tratamentul dislipidemiei*, la valori ale trigliceridelor de peste 150mg/dl şi ale LDL – col. de peste 100mg/dl, cu inhibitori ai HMG – CoA reductazei, are efecte renoprotective evidente şi reprezintă un obiectiv important al prevenţiei secundare.

*Reducerea greutăţii corporale* prin exerciţii fizice, îndeosebi pentru pacienţii cu DZ tip 2 este un alt obiectiv, atât al prevenţiei primare, cât şi al celei secundare.

*Fumatul* este de asemenea un factor de risc pentru progresia ND şi creşte de 2 – 3 ori mortalitatea cardiovasculară, impunându-se stoparea sa.

*Reducerea aportului dietetic de sodiu*, în special la pacienţii cu DZ tip 2, care asociază frecvent HTA, este necesară chiar în stadiul incipient al nefropatiei.

*Restricţia de proteine sub 0,8g/kgc/zi,* la pacienţii diabetici cu microalbuminurie determină o reducere a RFG şi a REA independente de valorile presiunii arteriale şi nivelurile glicemiei.

Este necesară o *educaţie specifică* dietetică pentru un consum de 0,8g/kgc/zi de proteine, dar acest aport este dificil de menţinut timp îndelungat de către pacienţii diabetici.

*Tratamentul HTA.*

Numeroase studii efectuate la pacienţii diabetici cu ND incipientă au dovedit efectul benefic, de reducere a microalbuminuriei şi a declinului RFG la valori ale presiunii arteriale sub 130/70mmHg.

- La pacienţii diabetici cu ND şi HTA se recomandă ca primă optiune terapeutică antihipertensivă IECA, atât pentru efectul antiproteinuric cât şi pentru efectul de reducere a declinului RFG (datorat scăderii valorilor presiunii arteriale).

- Blocanţi ai canalelor de calciu dihidropiridinici, cu acţiune prelungită (felodipina, amlodipina) au efecte similare IECA în ceea ce priveşte reducerea RFG la pacienţii diabetici hipertensivi cu microalbuminurie şi întârzie apariţia macroalbuminuriei la pacienţii normotensivi cu diabet tip 1 şi microalbuminurie persistentă. Aceste efecte justifică administrarea dihidropiridonelor în asociere cu IECA sau ca primă optiune terapeutică atunci când există contraindicaţie pentru IECA.

Mogensen a sugerat că progresia microalbuminuriei la macroalbuminurie este mai lentă la pacienţii cu DZ tip 2 comparativ cu DZ tip 1. Toate studiile prospective au dovedit însă că rata progresiei microalbuminuriei la macroalbuminurie este cuprinsă între 4% şi 9% pe an şi este aceeaşi pentru pacienţii cu DZ tip 1 şi tip 2.

- Studii recente au evaluat efectele dublei blocări a sistemului renină – angiotensină la pacienţii cu DZ tip 2 hipertensivi, microalbuminurici dar şi efectele blocanţilor de receptori 1 ai angiotensinei II (sartani) la aceiaşi categorie de pacienţi. Asocierea dintre lisinopril şi candesartan a fost mai eficientă decât monoterapia pentru reducerea presiunii arteriale şi a ratei excreţiei urinare a albuminei.

Un studiu pe 2 ani (încheiat în noiembrie 2000) a evaluat efectele inhibitorilor de receptori 1 ai angiotensinei II la pacienţii cu DZ tip 2 hipertensivi cu microalbuminurie şi a dovedit efecte benefice renoprotectoare şi cardioprotectoare.

Nu există date sau trialuri care să fi stabilit efecte clinice benefice certe pentru a justifica utilizarea preferenţială a blocantilor de receptori 1 ai angiotensinei II la această categorie de pacienţi.

### *3. Prevenția terțiară*

Cuprinde tratamentul nefropatiei diabetice clinic manifeste, pentru a preveni sau întârzia apariţia ND în stadiul terminal (uremic).

Factorii de risc importanţi pentru declinul progresiv al RFG în ND sunt: HTA, proteinuria şi glicemia necontrolată, în timp ce aportul proteic pare a juca un rol minor.

*Reducerea valorilor TA* creşte speranţa de viaţă şi calitatea vieţii pacienţilor diabetici cu ND, prin reducerea declinului funcţiei renale şi întârzierea progresiei ND. La pacienţii cu DZ tip 1 şi ND, declicul RFG este cu aproximativ 10ml/min/an iar scăderea valorilor TA poate reduce la jumătate scăderea RFG (aproximativ 5ml/min/an). Chiar dacă apariţia ND în stadiul terminal nu poate fi adesea prevenită, necesitatea terapiei de substituţie a functiilor renale (hemodializa, dializa peritoneală) poate fi considerabil întârziată, comparativ cu evoluţia naturală a nefropatiei diabetice.

- Înainte de începerea terapiei antihipertensive se recomandă evaluarea complicaţiilor cardiovasculare ale pacientului cu DZ, în special ischemia miocardică silenţioasă, sindromul de ischemie cronică periferică şi stenoza de arteră carotidă (eco – Doppler).

- Terapia antihipertensivă se adresează în aceeaşi măsură pacienţilor cu DZ tip 1 şi tip 2 chiar dacă istoria naturală diferă la cele două categorii de pacienţi şi „scorul de comorbiditate" este diferit, iar incidenţa mai mare a DZ tip 2 determină o morbiditate crescută prin ND faţă de DZ tip 1.

- Apariţia ND clinic manifeste are loc după o evoluţie îndelungată a DZ tip 1, în general peste 15 ani, în timp ce în DZ tip 2, HTA primară şi complicaţiile aterosclerotice sistemice (inclusiv renale) pot sa fie prezente încă din momentul diagnosticării diabetului.

- Numeroase studii au evaluat efectele diverselor clase de antihipertensive şi eficacitatea lor la pacienţii diabetici cu ND atât în monoterapie cât şi în diverse combinaţii.

Majoritatea studiilor recomandă ca primă alegere pentru terapia antihipertensivă la pacienţii diabetici cu ND inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), ale căror efecte antiproteinurice au fost bine documentate. De asemenea, efectele cardioprotectoare ale IECA constituie un puternic argument

pentru utilizarea lor ca prim agent terapeutic la această categorie de pacienţi cu risc înalt cardiovascular.

- Aproximativ 60% dintre pacienţii diabetici hipertensivi cu ND necesită asocierea la IECA a unui blocant al canalelor de calciu, dihidropiridină cu acţiune prelungită (amlodipină, felodipină) şi a unui diuretic de ansă (furosemid, torasemid) în doză moderată. Pentru atingerea valorilor ţină ale presiunii arteriale este, uneori, necesară asocierea unui β- blocant selectiv sau a unui vasodilatator (hidralazină).

Pentru a obţine maximum de beneficiu terapeutic şi a amâna progresia ND către stadiul terminal, cât de mult timp posibil, este esenţial ca terapia antihipertensivă cu IECA să fie iniţiată în stadiile incipiente ale nefropatiei şi să fie agresivă, pentru a atinge valoarea ţintă a presiunii arteriale, care asigură maximum de renoprotecţie şi cardioprotecţie a pacienţilor.

Un studiu recent a evaluat comparativ efectele antiproteinurice şi antihipertensive ale IECA (enalapril) şi ale blocanţilor de receptori I ai angiotensinei II (losartan) la pacienţi cu DZ tip 1. Studiul a arătat capacitatea losartanului de a reduce proteinuria şi presiunea arterială similară cu cea a IECA. S-a demonstrat că doza optimă de losartan pentru renoprotecţie şi scăderea valorilor presiunii arteriale este de 100mg zilnic.

*Optimizarea controlului glicemic:* studii riguroase prospective efectuate la pacienţii cu DZ tip 1 şi tip 2 şi ND, au arătat că un bun control glicemic (glicemie cât mai aproape de normal) este capabil să prevină sau să întârzie progresia ND către stadiul terminal. Nu a fost însă evidenţiat un nivel-prag glicemic pentru progresia ND.

Intensificarea terapiei cu insulină pentru obţinerea unui bun control glicemic, la pacienţii cu ND clinic manifestă este greu de realizat, deoarece creşte riscul hipoglicemiilor severe (timpul de acţiune al insulinei creşte). Odată cu progresia ND, controlul glicemic devine mai puţin important cu privire la efectul asupra nefropatiei înseşi.

Cu toate acestea, rezultatele indică în prezent că un bun control glicemic (HbA1c<7%) trebuie să fie obiectivul-ţintă pentru pacienţii diabetici cu nefropatie avansată. În stadiile avansate ale ND, intensificarea tratamentului multifactorial este absolut necesară, deoarece progresia nefropatiei este determinată de factori multipli.

*Tratamentul dislipidemiei* se impune atunci când LDL-C este peste 100mg/dl iar trigliceridele peste 150mg/dl.

*Reducerea aportului proteic* la pacienţii diabetici cu nefropatie diabetică este controversată şi are importanţă mai redusă pentru progresia nefropatiei.

În practica medicală este greu de realizat o dietă hipoproteică la pacienţii diabetici, datorită complianţei reduse a acestora şi riscului crescut pentru apariţia malnutriţiei protein - calorice.

În baza probelor evidente ale EDPG (European Diabetes Policy Group) se recomandă în prezent o restricţie proteică de 0,8g/Kg/zi dar nu sub 0,6g/Kg/zi, pentru pacienţii cu ND şi o rată crescută a excreţiei urinare de albumină.

*Educaţia dietetică specifică* este necesară pentru un aport proteic de 0,8g/Kg/zi, deoarece este dificil pentru pacienţii cu ND să menţină o dietă hipoproteică pentru o perioadă lungă de timp.

### 4. Terapia de substituţie a functiilor renale la pacienţii cu diabet zaharat şi ND:

Alegerea modalităţii de substituţie a functiilor renale şi momentul iniţierii acesteia la pacientul cu DZ şi nefropatie diabetică stadiul V creează reale probleme în practica medicală nefrologică, din cel puţin două motive:

prezentarea tardivă la nefrolog a pacienţilor, în general, când clearance-ul creatininei endogene are valori sub 10ml/min;

lipsa de complianţă a pacienţilor diabetici, în special pentru dializa peritoneală.

Se recomandă ca moment optim pentru iniţierea terapiei de substituţie renală cronică (Dialisys Outcome Quality Initiative şi International Society of Nephrology) la pacienţii diabetici o valoare a clearance-ului creatininei (Clcr) sub 15ml/min.

Acest obiectiv este greu de atins, deoarece pacienţii se prezintă tardiv la nefrolog, când deja Clcr. a scăzut sub 10ml/min. şi funcţia renală reziduală este foarte redusă, scăzând mult durata supravieţuirii şi calitatea vieţii acestor pacienţi.

Prezenţa comorbidităţilor severe (scor de comorbiditate ridicat), îndeosebi cardiovasculare, ar înclina balanţa în favoarea dializei peritoneale ca modalitate de substituţie pentru pacienţii vârstnici cu risc cardio-vascular crescut.

*Dializa peritoneală continuă ambulatorie (DPCA)* este preferată la pacienţii diabetici şi datorită problemelor de abord vascular, necesar tratamentului hemodialitic.

DPCA creează probleme în legătură cu menţinerea statusului nutriţional şi a controlului metabolic datorită:

- pierderii a 5 – 15g de proteine pe zi şi creşterii pierderilor în timpul episoadelor de peritonită, crescând riscul malnutriţiei protein-calorice;
- pierderii vitaminelor hidrosolubile prin dializă şi acumulării vitaminelor liposolubile;
- absorbţiei de aproximativ 200g/zi de glucoză din cavitatea peritoneală, în jurul a 800Kcal/zi, reprezentând 12-34% din necesarul zilnic de calorii, crescând riscul hiperglicemiei şi inhibând apetitul;
- prezenţei dializatului în cavitatea peritoneală şi evacuării gastrice lente (gastroparează) ce dau pacientului senzaţia de distensie şi plenitudine a abdomenului, conducând la diminuarea apetitului;
- concentraţiei serice crescute a leptinei, care induce senzaţia de saţietate (via hipotalamus);
- persistenţei acidozei metabolice moderate, care intensifică degradarea proteinelor şi oxidarea aminoacizilor;
- DPCA asigură un bun control cardio-vascular şi reduce riscul şi severitatea episoadelor hipoglicemice.
- DPCA conservă funcţia renală reziduală, spre deosebire de hemodializă, care o deteriorează;

*Hemodializa (HD)* este mai uşor acceptată de către pacienţii diabetici, dar este grevată de două mari probleme:

- accesul vascular (fistula arterio-venoasă- FAV) dificil de realizat şi de menţinut timp îndelungat, datorită calităţii vaselor pacienţilor diabetici;
- lipsa unui bun control cardiovascular, ce conduce la complicaţii cardio-vasculare severe, hipotensiune intradialitică, insuficienţă cardiacă, pericardită, tulburări de ritm, accidente coronariene.

***Tabel 5.4.*** *Avantajele şi dezavantajele metodelor de substituţie a funcţiilor renale cronică la pacienţii diabetici cu BCR terminală (după Friedman E. A, modificat).*

| **Parametrii** | **HD** | **DPCA** | **Transplant (rinichi + pancreas)** |
|---|---|---|---|
| Vârsta | fără limită | fără limită | < 45 ani (arbitrar ?) |
| Supravieţuire la 1 an | 75% | 75% | > 90% |
| Supravieţuire la 3 ani | | 50% în DZ tip2 | - 85% cu grefă renală de la donator viu, înrudit.<br>- 68% grefă renală + pancreatică (infecţii) |
| Supravieţuire la 10 ani | <10% | rară | 20 – 25% |
| Mortalitate | relativ crescută | mult crescută | aproape identică cu HD |
| Co – morbiditate | neuropatie severă | fără limită | risc cardio-vascular crescut |
| Reabilitare completă | rară | aproape exclusă | frecventă |
| Progresia complicaţiilor DZ | încetinită | agravarea dislipidemiei | vindecă IRC, normalizează metabolismul glicemic |
| Avantaje | eficienţă bună, urmărire medicală frecventă, nu se pierd proteine în dializant | ambulator, normalizează echilibrul hidric (TA), bine tolerată de cardiaci, nu necesită FAV. Control bun al potasemiei, crize hipoglicemice rare şi mai puţin severe. Insulina poate fi administrată intraperitoneal. | terapie optimă |
| Dezavantaje | Abordare vasculară dificilă, datorită arteriosclerozei şi calcificărilor arteriale, complicaţii cardio – vasculare majore, risc de amputaţie la membrul cu fistula, necesită intervenţii chirurgicale repetate pentru fistule(67% rămân funcţionale după 1 an), risc de hipotensiune, rar-progresie rapidă a retinopatiei | hiperglicemie, pierdere de proteine în dializant, obezitate, peritonite şi infecţii la nivelul cateterului, creşterea presiunii intraabdominale, cu risc de hernie, pierdere dializant, anorexie | terapie imuno-supresoare |
| Costuri | cele mai ridicate | cele mai reduse | ridicate în primul an |

Pe lângă criteriile strict medicale, în alegerea terapiei de substituţie a functiilor renale la pacientul diabetic, sunt extrem de importante complianţa pacientului şi suportul familial.

Din acest punct de vedere diminuarea acuităţii vizuale până la cecitate nu limitează şi nu influenţează alegerea metodei de substituţie renală cronică, existând pacienţi diabetici cu cecitate bilaterală în tratament prin DPCA care îşi efectuează singuri, în siguranţă, schimburile peritoneale.

### *Transplantul renal şi transplantul de rinichi şi de pancreas la pacienţii cu diabet zaharat:*

Terapia optimă a ND în stadiul terminal (uremic) la pacienţii diabetici, în special tineri fără afectare vasculară periferică severă, este reprezentată de transplantul renal şi transplantul de rinichi şi pancreas, simultan sau succesiv (gold – standard).

Datele relevate de un studiu retrospectiv efectuat pe 500 pacienţi care au primit simultan o grefă reno – pancreatică (Zaier M, Ritz E – Nephrol. Dial Transplant, 2002) sunt încurajatoare.

Pe termen lung, supravieţuirea pacienţilor diabetici cu transplant simultan de rinichi şi pancreas este superioară celor cu transplant doar de rinichi. Evoluţia pacienţilor cu transplant simultan de rinichi şi pancreas este grevată de complicaţii infecţioase locale, dar previne recidiva nefropatiei diabetice.

La pacienţii diabetici cu transplant renal, recidiva nefropatiei diabetice reduce durata supravieţuirii grefei renale.

*Administrarea medicamentelor bolnavilor diabetici aflaţi în tratament de substituţie iterativa a functiilor renale.*

Prin hemodializă eliminarea unui medicament este influenţată de particularităţile medicamentului şi de particularităţile tratamentului prin hemodializă.

Medicamentele cu greutate moleculară mai mică de 500Da, hidrosolubile, cu volum de distribuţie mai mare, se elimină semnificativ prin hemodializă (dializează). În funcţie de dializanţă, unele medicamente se administrează după şedinţa de hemodializă iar altele necesită suplimentarea dozei după şedinţa de dializă.

Deşi majoritatea medicamentelor pot traversa membrana peritoneală, eliminarea lor prin dializă peritoneală este de 4 – 8 ori mai mică decât prin hemodializă.

Medicamente al căror efect este optim dacă se administrează după şedinţa de hemodializă:

- antibiotice
- antiaritmice
- aminoacizi
- azatioprină
- barbiturice
- beta – blocanţi hidrofili
- ciclofosfamidă
- desferioxamină
- fier
- salicilaţi
- steroizi
- vitamine
- 5 – Fluorouracil

***Tabel 5.5.*** *Eliminarea prin dializă a medicamentelor*

| **Dializează** | **Dializează puţin** | | | **Nu dializează** |
|---|---|---|---|---|
| HEMODIALIZĂ | | | | |
| Acyclovir | Gentamicină, | Amantadină | Meticilină | Acebutolol |
| Allopurinol | Izoniazidă | Ciprofloxacină | Metoprolol | Acid valproic |
| Amikacină | Litiu | Co-trimoxazol | Metotrexat | Amfotericină |
| Amoxicilină | Mecilinam | Enalapril | Miconazol | Bretilium |
| Ampicilină | Metronizadol | Eritromicină | Oxazepam | Ciclosporină |
| Atenolol | Moxalactam | Etambutol | Petidină | Clonidină |
| Aztreonam | Netilmicină | Etosuximid | Prednison | Clorochină |
| Carbenicilină | Penicilină | Lorazepam | Procainamidă | Diazoxid |
| Cefalexin | Ranitidină | Metilprednisolon | Propoxifen | Digoxin |
| Cefotaxim | Streptomicină | Nadolol | Propranolol | Disopiramidă |
| Cefradin | Teofilină | Procainamidă | Vancomicină | Fenitoin |
| Ceftazidim | Ticarcilină | Tetraciclină | Warfarină | Flecainidă |
| Cefuroxim | Tobramicină | Glutetimidă | | |
| Flucitozină | Trimetoprim | Heparină | | |
| DIALIZĂ PERITONEALĂ | | | | |
| Aztreonam | Galamină | Aminoglicozide | Flucitozină | Chinidină |
| Ceftazidim | Ranitidină | Aspirină | Litium | Fenobarbital |
| Etambutol | | Cefalexină | | Izoniazidă |
| | | | | Teofilină |

***Tratamentul celorlalte complicaţii şi boli asociate nefropatiei diabetice, presupune:***

1. Supravegherea permanentă a fundului de ochi, cu aplicarea tratamentului lasser în timp util.

2. Depistarea neuropatiei vegetative, în special a cistopatiei diabetice, cu stabilirea unor ore de urinat, cu exercitarea unei presiuni abdominale pentru a se îndepărta rezidiul vezical.

3. Depistarea şi trtamentul susţinut al infecţiilor urinare.

4. Tratament cu aspirină, doze mic(75-100mg/zi), ca antiagregant plachetar, pentru a preveni complicaţiile vasculare sau evenimentele acute. Depistarea clinică sau prin investigaţii a diverselor complicaţii macrovasculare, cu instituirea tratamentului medical sau chirurgical adecvat.

5. Tratamentul piciorului diabetic etc.

## *Speranţe terapeutice în nefropatia diabetică*

Modalităţi terapeutice potentiale pentru prevenirea şi tratamentul nefropatiei diabetice dau speranţe medicilor curanţi şi pacienţilor diabetici. Aceste noi modalităţi terapeutice includ:

- inhibitorii glicozilării –aminoguanidina, reduce formarea AGE.
- oligonucleotide antisens, împotriva TGF.
- decorina- leagă TGF, inactivându-l.
- receptori solubili pentru TGF- β.
- inhibitorii protein-kinazei C.
- antagoniştii a numeroşi factori de creştere, cum ar fi: IGF1, TGF- β şi VEGF.
- terapia antioxidantă.
- terapia cu glycozaminoglicani.
- inhibiţia cyclooxigenazei-2.
- C peptidul are efecte renoprotecroare.
- terapia cu thiazolidindione influenţează funcţia celulelor musculare netede, a celulelor mezangiale.
- blocarea receptorilor vasopresinei.
- inhibitorii aldozoreductazei (Sorbinil)- scad nivelurile produşilor finali ai căii poliolilor, şi consecutiv incidenţa complicaţiilor DZ.

Mulţi dintre aceşti agenţi au fost bine investigaţi in vitro şi pe animale de experienţă dar există puţine studii şi pe termen scurt pe om.

La om au fost bine evaluate în trialuri clinice randomizate doar inhibitorii glicozilării şi terapia cu glycozaminoglicani.

Când nefropatia diabetică a ajuns în stadiul V(uremic), singura modalitate de tratament este terapia de substituţie iterativă a functiilor renale.

### *Educaţia medicală terapeutică la pacienţii cu complicaţii microvasculare*

Educaţia medicală specifică a pacientilor cu DZ reprezintă o metodă terapeutică extrem de importantă, continuă şi de lungă durată [214,215]. Conform raportului OMS (1998), educaţia terapeutică este astfel concepută încât să formeze pacienţilor deprinderea auto-controlului, a adaptării managementului clinic la particularităţile personale şi ale patologiei. Este considerată esenţială pentru eficientizarea managementului clinic, pentru calitatea îngrijirii şi pentru reducerea costurilor [203,214,215]. Rolul fundamental al educaţiei specifice a persoanelor cu DZ este cel de asigurare a suportului teoretic şi practic, care să motiveze şi să permită acestora implicarea activă în controlul bolii. Se urmăreşte astfel prevenirea complicaţiilor, creşterea speranţei de viaţă şi a calităţii vieţii. Din echipa medicală de îngrijire va face parte pacientul (rol central), medici diabetologi, nefrologi, asistente medicale de educaţie, dieteticiene, kiropodist, psiholog, oftalmolog, neurolog etc. Conceptul actual al educaţiei terapeutice în DZ, prevede implicarea pacientului în conducerea propriului tratament, după investirea lui cu cunoştinţe, deprinderi, atitudini, care să îi permită adoptarea de decizii terapeutice, adaptarea la diverse situaţii, auto-control, auto-observare *(patient empowerment)* [201,202,203,207,212,213,214]. Acest transfer al responsabilităţii majore a îngrijirii diabetului de la echipa medicală spre pacient, antrenarea pacientului în aplicarea practică a cunoştinţelor teoretice, se realizează doar printr-o educaţie bine structurată, individualizată pe cât posibil şi continuă.

Complexitatea cadrului de îngrijire a DZ impune echipei medicale o intervenţie multidisciplinară şi specializată în domeniul modalităţilor terapeutice, a intervenţiilor nutriţionale, comportamentale, a tehnicilor de predare şi învăţare şi deprinderi de consiliere. Din punct de vedere al implementării în practică, programul educaţional, se structurează în două etape [214,215]:

*Educaţia iniţială*, consecutivă diagnosticului, ce are drept scop:

- informarea persoanei asupra DZ (semnificaţie, evoluţie, riscul general al acestuia), - instruirea bazală referitoare la obiectivele şi programul terapeutic, - inducerea motivaţiei şi aderenţei la managementul clinic.

*Educaţia continuă*:

- asigură suportul teoretic, practic şi psihologic pentru modificările comportamentale şi acţiunile de control ale diabetului,
- menţine şi întăreşte aderenţa terapeutică,
- asigură reactualizarea cunoştinţelor teoretice şi practice,
- facilitează adaptarea la situaţii concrete, în momentul apariţiei complicaţiilor

cronice. Conţinutul şi ritmul de desfăşurare al programului educaţional se adaptează în funcţie de necesităţile persoanelor cu diabet în etapa de prevenţie secundară sau terţiară.

Momentul oportun de abordare, în cadrul programelor educaţionale, a problematicii complicaţiilor cronice, cu tot ce presupune aceasta, trebuie adaptat persoanei în cauză. Opinia majoritară situează acest moment după faza de acceptare a bolii, în cadrul programului de educaţie continuă, când există dovezi ale implicării persoanei în auto-control şi a asumării responsabilităţii acestuia. Prezentarea datelor referitoare la complicaţiile cronice (cauze, evoluţie, modalităţi de prevenţie şi control ale acestora), trebuie să fie făcută într-o manieră realistă şi practică, care să ofere posibilitatea persoanelor cu diabet să ia decizii informate referitoare la propria îngrijire, evitând inducerea unor situaţii de stres sau frustare. O evaluare anterioară a cunoştinţelor pe care persoana cu diabet le are despre complicaţiile cronice, este utilă. Prezenţa complicaţiilor impune din partea echipei medicale un suport psihologic şi educaţional suplimentar [204,214].

În prezenţa nefropatiei diabetice, programul educaţional trebuie să ofere cunoştinţe şi soluţii practice referitoare la [205]:

- Structura şi funcţia rinichiului,
- Semnificaţia şi evoluţia clinică a nefropatiei diabetice,
- Semnificaţia microalbuminuriei sau proteinuriei,
- Asigurarea controlului glicemic, tensional şi lipidic,
- Riscul crescut de hipoglicemie, cauze, modalităţi de prevenire,
- Obiectivele terapeutice glicemice, tensionale, lipidice,
- Optimizarea stilului de viaţă: renunţarea la fumat, adaptarea regimului alimentar în funcţie de stadiul evolutiv al complicaţiei renale şi în funcţie de patologia asociată. Activitatea fizică va fi supravegheată, cu evitarea eforturilor fizice intense,
- Aderenţa la medicaţia antihipertensivă,
- Insulinoterapie,

- Necesitatea monitorizării funcţiei renale conform programului stabilit de specialistul nefrolog sau diabetolog,

- Posibilitatea şi semnificaţia dializei şi a transplantului renal sau renal şi pancreatic concomitent. Avantaje şi dezavantaje ale fiecărei metode terapeutice:

- Elemente speciale în tehnicile de substituţie a functiilor renale: îngrijirea şuntului şi a fistulei arerio-venoase, dializa şi locul de muncă, dializanţa anumitor medicamente etc.

- Instruire pentru noile norme ce trebuiesc respectate după iniţierea dializei sau instruirea pacientului pentru preluarea la domiciliu a dializei peritoneale.

### *Bibliografie*


1. **Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuv D et al.** Effects of losartan on renal and cardiovascular outocomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl J Med* 2001; 345(12): 870-8.
2. **Breyer Julia**. Diabetic Nephropathy. Primer on Kidney Diseases. Second edition. *National Kidney Foundation*, 1998: 215-220.
3. **Christensen Ck, Mogensen Ce**. The course of incipient diabetic nephropathy: studies of albumin excretion and blood pressure. *Diabet Med* 1985; 2: 95-102.
4. **Gae De P, Vedel P, Larsen N** et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patient with type 2 diabetes. *N Engl. J Med*.2003: 348: 383-393.
5. **Ionescu Tîrgovişte C.** *Diabetologie modernă*. Ed. Tehnică. Bucureşti 1997: 285-293.
6. **Martin Ac, Sanders Ra,Watchins Jb**. Diabetes, Oxidative stress, and antioxidants: a review J *Biochem Mol Toxicol*. 2003; 17: 24-38.
7. **Mogensen CE, Christensen CE**. Predicting diabetic nephropathy in insulin dependent patients. *N. Engl. J Med* 1984; 311: 89-9.
8. **Molitch ME, De Fronzo RA** et al. Diabetic Nefropathy. *Diabetes Care* 2003; 26(Suppl 1): S94-S98.
9. **Morgensen CE, Christensen CK, Vittinghus E**. The stage in diabetic renal disease with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 1983; 28: 6-11.
10. **Moţa Maria**. *Microangiopatia diabetică*. Ed. Didactică şi Pedagogică Bucureşti, 2003: 91-132.
11. **Rolf Robkins**. Diabetic Nephropathy.*Clin. Cornerstone*. Excerpta medica 5(2), 2003: 1-11.
12. **Schrnthaner G**. Management priorities in type 2 diabetes mellitus:preventing long term vascular complications. *Medicographia*, 2004; 26(1): 35-44.
13. **Serafinceanu C**. *Boala renală diabetică*. Ed. Moroşanu, 2002: 1-245.
14. **Ursea N**. *Tratat de nefrologie*. Ed. Artiprint 1994: 1127-1144.
15. **Us Renal Data System**. Excerpts from the United States Renal Data System 2001. Annual Data Report Atlas of End-Stage Renal Disease in the United Status. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: S1-S248.
16. **Akai Y, Homma T, Burns KD** et al. Mechanical stretch/relaxation of cultured rat mesangial cells induces protooncogenes and cyclooxygenase. *Am J Physiol* 1994; 267: C 482-C490.
17. **Allen TJ, Cao Z, Youssef S, Hulthen UL, Cooper ME**. The role of angiotensin II and bradykinin in experimental diabetic nephropathy: functional and structural studies. *Diabetes* 1997; 46: 1612-1618.
18. **Amemiya T, Sasamura H, Mifune M** et al. Vascular endothelial growth factor activates MAP kinase and enhances collagen synthesis in human mesangial cells. *Kidney Int* 1999; 56: 2055-63.

19. **Anderson S, Jung FF, Ingelfinger Jr**. Renal renin-angiotensin system in diabetes: functional immunohistochemical and molecular biological correlations. *Am J Physiol*. 1993; 265: F477-86.

20. **Asakimori Y, Yorioka N, Yamamoto I** et al. Endothelial nitric oxide synthase intron 4 polymorphism influences the progression of renal disease. *Nephron* 2001; 89: 219-23.

21. **Bacci S, DE Cosmo S, Garuba M** et al. Role of insulin-like growth factor (IGF)-1 in the modulation of renal hemodynamics in Type 1 diabetic patients. *Diabetologia* 2000; 43: 922-6.

22. **Barnes PJ, Karin M**. Nuclear factor-kappa B: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory disease. *N Engl J Med* 1997; 336: 1066-71.

23. **Barzilay J, Warram JH, Bak M** et al. Predisposition to hypertension. Risc factor for nephropathy and hypertension in IDDM. *Kidney Int* 1992; 41: 723-30.

24. **Blakemore AI, Cox A, Gonzalez AM** et al. Interleukin-1 receptor antagonist allele (IL1RN*2) associated with nephropathy in diabetes mellitus. *Hum Genet* 1996; 97: 369-74.

25. **Border WA, Noble NA**. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. N Engl J Med 1994; 331:1286-92.

26. **Chen HC, Guh YJ, Shin SJ** et al. Reactive oxygen species enhances endothelin-1 production in diabetic rat glomeruli in vitro and in vivo. *J Lab Clin Med*, 2000; 135: 309-15.

27. **Chowdhury TA, Dronsfield MJ, Kumar S** et al. Examination of two genetic polymorphsims within the renin-angiotensin system: no evidence for an association with nephropathy in IDDM. *Diabetologia* 1996; 39: 1108-14.

28. **Cooper ME, Vranes D, Youssef S** et al. Increased renal expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor VEGFR-2 in experimental diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 2229-39.

29. **Cooper ME**: Pathogenesis, prevention and treatment of diabetic nephropathy. *Lancet* 1998; 352: 213-219.

30. **Danne T, Spiro MJ, Spiro RG**. Effect of high glucose on type IV collagen production by cultured glomerular epithelial and mezangial cells. *Diabetes*, 1993; 42: 170-177.

31. **De Vriese AS, Tilton RG, Elger M** et al. Antibodies against vascular endothelial growth factor improve early renal dysfunction in experimental diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 993-1000.

32. **Demaine A, Hibberd M, Millward A**. Insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-I-converting enzyme gene. *Diabetologia* 1995; 38: 1495-6.

33. **Fagerudd JA, Pettersson-Fernholm KJ, Gronhagen-Riska C, Groop PH**. The impact of family history of Type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus on the risk of diabetic nephropathy in patients with type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42: 519-26.

34. **Farmer CK, Goldsmith DJ, Quinn JD** et al. Progression of diabetic nephropathy – is the blood pressure rhytm as important as absolute blood pressure level 2. *Nephrol. Dial. Transplant* 1998; 13: 635-639.

35. **Fogarty DG, Harron JC, Hughes AE** et al. A molecular variant of angiotensinogen is associated with diabetic nephropathy in IDDM. *Diabetes* 1996; 45: 1204-8.

36. **Goldfarb S, Ziyadeh FN, Kern EF, Simons DA**. Effects of polyol-pathway inhibition and dietary myoinositol on glomerular hemodynamic function in experimental diabetes mellitus in rats. *Diabetes* 1991; 40: 465-71.

37. **Gruden G, Thomas S, Burt D** et al. Interaction of angiotensin II and mechanical stretch on vascular endothelial growth factor production by human mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 730-7.

38. **Gruden G, Thomas SM, Burt D** et al. Mechanical stretch induces VEGF expression in human mesangial cells: mechanism of signal transduction. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 12112-6.

39. **Gruden G, Zonca S, Hayward A** et al. Mechanical stretch induced fibronectin and transforming growth factor-beta 1 production in human mesangial cells is p38 mitogen – activated protein kinase – dependent. *Diabetes* 2000; 49: 655-61.

40. **Hansen KW, Paulsen PL, Christiansen JS** et al. Determinants of 24-h blood pressure in IDDM patients. *Diabetes Care* 1995; 18: 309-317.

41. **Heesom AE, Hibberd ML, Millward A, Demanie AG**. Polymorphysm in the 5′-end of the aldose reductase gene is strongly associated with the development of diabetic nephropathy in type I diabetes. *Diabetes* 1997; 46: 287-91.

42. **Heiling CW, Liu Y, England RL** et al. D-glucose stimulates mesangial cell Glut 1 expression and basal and IGF-I-sensitive glucose uptake in rat mesangial cell. *Diabetes* 1997; 46:1030-9.

43. **Hill C, Flyvbjerg A, Gronbaek H** et al. The renal expresion of transforming growth factor-beta isoforms and their receptors in acute and chronic experimental diabetes in rats. *Endocrinology* 2000; 141: 1196-208.

44. **Hischberg R, Brunori G, Kopple JD, Guler HP**. Effects of insulin-like growth factor I on renal function in normal men. *Kidney Int* 1993; 43: 387-97.

45. **Hypertension In Diabetes Study (HDS)**: Prevlence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J. Hypertens*, 1993; 11: 309-317.

46. **Imperatore G, Knowler WC, Pettitt DJ** et al. Segregation analysis of diabetic nephropathy in Pima Indians. *Diabetes* 2000; 49: 1049-56.

47. **Ingram AJ, Scholey JW**. Protooncogene expression and diabetic kidney injury. *Kidney Int* 1997; 60 (Suppl): S70-6.

48. **Ishii H, Jirousek MR, Koya D** et al. Amelioration of vascular dysfunctions in diabetic rats by an oral PKC beta inhibitor. *Science* 1996; 272: 728-31.

49. **Ishii H, Tada H, Isogai S**. An aldose reductase inhibitor prevents glucose-induced increase in transforming growth-factor-beta and protein kinase C activity in cultured mesangial cells. *Diabeteologia*, 1998; 41: 362-4.

50. **Kim NH, Jung HH, Cha DR, Choi DS**. Expression of vascular endothelial growth factor in response to high glucose in rat mesangial cells. *J Endocrinol* 2000; 165: 617-24.

51. **Kopp JB, Factor VM, Mozes M** et al. Transgenic mice with increased plasma levels of TGF-beta 1 develop progrssive renal disease. *Lab Invest* 1996; 74: 991-1003.

52. **Koya D, Haneda M, Nakagawa H** et al. Amelioration of accelerated diabetic mesangial expansion by treatment with a PKC beta inhibitor in diabetic db/db mice, a rodent model for type 2 diabetes. *FASEB J* 2000; 14: 439-47.

53. **Koya D, King GL**. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* 1998; 47: 859-66.

54. **Kreisberg JI, Kreisberg SH**. High glucose activates protein kinase C and stimulates fibronectin gene expression by enchancing a cAMP response element. *Kidney Int* 1995; 51 (Suppl): S3-11.

55. **Landau D, Chin E, Bondy C** et al. Expression of insulin-like growth factor binding proteins in the rat kidney: effects of long-term diabetes. *Endocrinology* 1995; 136: 1835-42.

56. **Lee HB, Cha MK, Song Kik** et al. Pathogenic role of advanced glycosylation end products in diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 1997 60(suppl); S60-S65.

57. **Lee LK, Mayer TW, Pollok AS**, et al. Endotelial cell injury initials glomerular sclerosis in the rat remnant kidney. *J Clin Invest* 1995; 96; 953-964.

58. **Li YM, Mitsuhashi T, Wojciechowicz D** et al. Molecular identity and cellular distribution of advanced glycation end product receptors: relationship of p 60 to OST-48 and p90-80K-H membrane proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 11047-52.

59. **Mattar AL, Fujihara CK, Riberio MO** et al. Renal effects of acute and chronic nitric oxyde inhibition in experimental diabetes. *Nephron*, 1996; 74: 136-143.

60. **Mogensen CE, Osterby R, Gundersen HJ**. Early functional and morphologic vascular renal consequences of the diabetic state. *Diabetologia* 1979; 17: 71-6.

61. **Muller DN, Dechend R, Mervaala EM** et al. NF-kappaB inhibition ameliorates angiotensin II-induced inflamatory damage in rats. *Hypertension* 2000; 35: 193-201.

62. **Neeper M, Schmidt AM, Brett J** et al. Cloning and expression of a cell surface receptor for advanced glycosylation end products of proteins. *J Biol Chem* 1992; 267: 1498-5004.

63. **Nelson RG, Pettitt Dj, Baird HR** et al. Pre-diabetic blood pressure predicts urinary albumin excretion after the onset of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in Pima Indians. *Diabetologia* 1993; 36: 998-1001.

64. **Nischikawa T, Edelstein D, Du XL** et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 2000; 404: 787-90.

65. **Patel A, Ratanachaiyavong S, Millward Ba, Demanie AG**. Polymorphism of the aldose reductase locus (ALR2) and susceptibility to diabetic microvascular complications. *Adv Exp Med* 1993; 328: 325-32.

66. **Pettitt DJ, Saad Mf, Bennett PH, Nelson RG, Knowler WC**. Familial predisposition to renal disease in two generations of Pima Indians with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990; 33: 438-43.

67. **Pieper GM, Raiz UH**. Activation of nuclear factor-kappa B in cultured endothelial cells by increased glucose concentration: prevention by calphostin *C. J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 30: 528-32.

68. **Raffel LJ, Vadheim CM, Roth MP** et al. The 5′ insulin gene polymorphism and the genetics of vascular complications type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1991; 34: 680-3.

69. **Rangan GK, Wang Y, Tay YC, Harris DC**. Inhibition of nuclear factor-kappa B activation reduces cortical tubulointerstitial injury in proteinuric rats. *Kidney Int* 1999; 56: 118-34.

70. **Ravid M, Brosh D, Ravid-Safran D, Levy Z, Rachmani R**. Main risc factors for nephropathy in type 2 diabetes mellitus are plasma cholesterol levels, mean blood pressure and hyperglycemia. *Arch Intern Med* 1998; 158: 998-1004.

71. **Riser BL, Cortes P, Heiling C** et al. Cyclic stretching force selectively up-regulates transforming growth factor-beta isoforms in cultured rat mesangial cells. *Am J Pathol* 1996; 148: 1915-23.

72. **Riser BL, Cortes P**. Pressure induced and metabolic alterations in the glomerulus: role in cytokine activity and progressive sclerosis. The kidney and Hypertension in diabetes mellitus, edit: Morgensen CE, *Kluwer Academic publishers*, Dordrecht, The Netherlands, 2000.

73. **Riser BL, Denichilo M, Cortes P** et al. Regulation of connective tissue growth factor activity in cultured rat mesangial cells and its expression in experimental diabetic glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 25-38.

74. **Riser BL, Ladson-Wofford S, Sharba A** et al. TGF-beta receptor expression and binding in rat mesangial cells: modulation by glucose and cyclic mechanical strain. *Kidney Int* 1999; 56: 428-39.

75. **Ritz E, Tarng DC**. Renal disease in type 2 diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (Suppl. 5): 11-18.

76. **Ronald C. Kahn** *Atlas of Diabetes*. Science Press Limited. 2000.

77. **Schreiber BD, Hughes ML, Groggel GC**. Insulin-like growth factor-1 stimulates production of mesangial cell matrix components. *Clin Nephrol* 1995; 43: 368-74.

78. **Soulis A, Thallas V, Youseff S** et al. Advances glycation end products and the receptor for advanced glycation end products co-localise in the organs susceptibile to diabetic microvascular injury: immunohistochemical studies. *Diabetologia*, 1997; 40: 619-628.

79. **Tanji N, Mancowitz GS, Fu C** et al. Expression of advanced glycation end-products and their cellular receptor RAGE in diabetic nephropathy and nondiabetic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1656-66.

80. **Tarnow L, Cambien F, Rossing P** et al. Angiotensin-II type 1 receptor gene polymorphism and diabetic microangiopathy. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1019-23.

81. **Tarnow L, Cambien F, Rossing P** et al. Lack of relationship between an insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene and diabetic nephropathy and proliferative retinopathy in IDDM patients. *Diabetes* 1995; 44: 489-94.

82. **Tarnow L, Pociot F, Hansen PM** et al. Polymorphisms in the interleukin-1 gene cluster do not contribute to the genetic susceptibility of diabetic nephropathy in Caucasian patients with IDDM. *Diabetes* 1997; 46: 1075-6.

83. **Veelken R, Hilgers KF, Hartner A** et al. Nitric oxyde synthase isoforms and glomerular hyperfiltration in early diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2000; 11: 71-79.

84. **Viberti GC, Keen H, Wiseman MJ**. Raised arterial pressure in parents of proteinuric insulin-dependent diabetics. *BMJ* 1987; 295: 515-7.

85. **Vrăbete M, Găman A,** Agresiunea oxidativă în Modificări ale adaptabilităţii în sistemul biologic uman.*Fiziopatologie clinică*. Ed. Sitech, Craiova 2000: 88-90.

86. **Watts GF, Harris R, Shaw KM**. The determinants of early nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus: a prospective study based on the urinary excretion of albumin. *QJ Med* 1991; 79: 365-78.

87. **Watts GF, Taub N, Gant V, Wilson I, Shaw KM**. The immunogenetics of early nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus: association between the ALA-A2 antigen and albuminuria. *QJ Med* 1992; 83: 461-71.

88. **Weiss RH, Ramirez A.** TGF-beta- and angiotensin -II- induced mesangial matrix protein secretion is mediated by protein kinase C. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2804-13.

89. **Wrana JL, Attisano L, Wieser R, Ventura F, Massague J.** Machanism of activation of the TGF-beta receptor. *Nature* 1994; 370: 341-7.

90. **Ziyadeh FN, Han DC.** Involvment of transforming growth factor-beta and its receptors in the pathogenesis of diabetic nephrology. *Kidney Int* 1997; 60 (Suppl.): S7-11.

91. **Ziyadeh FN.** The extracellular matrix in diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 736-44.

92. **Brenner BM, Cooper ME, DE Zeeuv D** et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outocomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl J Med* 2001; 345(12): 870-8.

93. **Breyer Julia**. Diabetic Nephropathy. Primer on Kidney Diseases. Second edition. *National Kidney Foundation,* 1998: 215-220.

94. **Christensen CK, Mogensen CE**. The course of incipient diabetic nephropathy: studies of albumin excretion and blood pressure. *Diabet Med* 1985; 2: 95-102.

95. **Clarke CF** et al. Autonome nerve function in adolescents with type 1 diabetes mellitus: relation to microalbuminuria. *Diabet Med* 1999; 16: 550-54.

96. **Dennis Barnes** et al. The patient with diabetes mellitus. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology* second edition. 1998, vol. 2: 723-777.

97. **Derubertis FR, Craven PA**. Eicosanoide in the pathogenesis of the functional and structural alterations of the kidney in diabetes. *Am I Kidney Disease* 1993; 22: 727-735.

98. **Cristoph Hasslacher.** *Diabetic Nephropathy*, edited by. Ed Wiley 2001: 1-309.

99. **Equiluz-Bruck S, Schnack C, Kopp HP, Schernthaner G**. Non dipping of nocturnal blood pressure in related to urinary albumin excretion rate in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 1996; 9: 1139-43.

100. **Fioreto P, Maner M, Brocco E** et al. Patterns of renal injury in DIDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1996; 35: 1569-76.

101. **Fioreto P, Steffer MW, Maner SM**. Glomerular structure in non proteinuric IDDM patients with various levels of microalbuminuria. *Diabetes* 1994; 43: 1358-64.

102. **Ionescu Tîrgovişte C**. *Diabetologie modernă*. Ed. Tehnică. Bucureşti 1997: 285-293.

103. **Mogensen CE, Christensen CE**. Predicting diabetic nephropathy in insulin dependent patients. *N. Engl. J Med* 1984; 311: 89-93.

104. **Mogensen CE.** Microalbuminuria as a predictor for clinical diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1987; 31: 673-89.

105. **Molgaard H** et al. Eearly recognition of autonomic dysfunction in microalbuminuria: significance for cardiovascular mortality in diabetes mellitus? *Diabetologia* 1994; 37: 788-96.

106. **Morgensen CE, Christensen CK, Vittinghus E**. The stage in diabetic renal disease with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 1983; 28: 6-11.

107. **Moţa Maria**. *Microangiopatia diabetică*. Ed. Didactică şi Pedagogică Bucureşti, 2003: 91-132.

108. **Moţa Maria**. Complicaţiile diabetului zaharat. *Compendiu de diabet zaharat Nutriţie Boli Metabolice*. Ed. Medicală Universitară Craiova 2001: 95-136.

109. **Poulsen OL,** et al. 24 hour pressure and autonomic function is related to albumin excretion with in the normoalbuminuric range in IDDM patients. *Diabetologia* 1997; 40: 718-25.

110. **Poulsen PL** et al. 24-h anbulatory blood pressure and retinopathy in normoalbuminuric IDDM patient. *Diabetologia* 1998; 41: 105-110.

111. **Ritz E, Orth SR**. Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *The New England Journal of Medicine*, vol 341, 15; 1127-31; 1999.

112. **Ronald C. Kahn.** Atlas of Diabetes. *Science Press Limited*. 2000.

113. **Schmitz A, Vaeth M**. Microalbuminuria: a major risk factor in non insulin dependent diabetes. A 10 year follow-up study of 503 patients. *Diabet Med* 1988; 5: 126-134.

114. **Serafinceanu C**. *Boala renală diabetică*. Ed. Moroşanu 2002: 1-245.

115. **Seyer Hansen K**, GUNDERSEN HJG. Renal hypertrophy in experimental diabetes. A morphometric study. *Diabetologia* 1980, 18: 501-505.

116. **Sharma K, Ziyadeh FN**. Hyperglicaemia, and diabetic kidney disease. The case for transforming growth factor β as a key mediator. *Diabetes* 1995; 44: 1139-46.

117. **Stout LC, Kumar S, Whaston EB.** Focal mesangiolysis and the pathogenesis of the Kimmelstiel-Wilson nodules in the glomeruli, *Diabetes*, 1992, 41: 952-955.

118. **Tentolouris N, Katsilombros N** et al. Corrected QT interval in relation to the severity of diabetic autonomic neuropathy. *Eur J Clin Invest* 1997; 27: 1949-54.

119. **Ursea N**. şi col. Manual de nefrologie. Fundaţia Română a Rinichiului. 2001: 973-992.

120. **Ursea N**. *Tratat de nefrologie*. Ed. Artiprint 1994: 1127-1144.

121. **Us Renal Data System**. Excerpts from the United States Renal Data System 2001. Annual Data Report Atlas of End-Stage Renal Disease in the United Status. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: S1-S248.

122. **Watkins PJ, Beainey JD, Brewer DB** et all. The natural history of diabetic renal disease. *QJ Med* 1972; 164: 437-56.

123. **Yafumi S, Hiroshi K, Shin-Ych T** et al. Mesangiolysis in the glomeruli. His role in the formation of the nodular lesions, *Kidney Int*, 1988, 34: 389-396.

124. **Zosin C.** *Nefrologie clinică* Ed. Medicală Bucureşti 1979: 265-273.

125. **Davison JM**. Dialisis, transplantation and pregnancy. *Am J Kidney Dis* 1991; 27: 127-32.

126. *Diabetic nephropathy*, edited by **Cristoph Hasslacher**. Ed Wiley 2001.

127. **Dunlop W**. Serial Changes in renal haemodinamics during normal human pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1981; 88: 1-9.

128. **Han JW, White P**. Pregnancy in diabetes complicated by vascular disease. *Diabetes* 1977; 26: 953-5.

129. **Hon SH**. Frequency and outcome in women on dialysis. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 60-63.

130. **Hosteter HT, Renuke HG, Brenner BM**. The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 60-63.

131. **Kimmerle R, Zass R-R, Cupisti S** et al. Pregnancies in women with diabetic nephropathy: long-term outcome for mother and child. *Diabetologia* 1995; 38: 227-35.

132. **Klein BE** et al. Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. *Diabetic Care* 1990; 13: 34-40.

133. **Landon MB**. Diabetes mellitus and other endocrine diseases. *Normal and problem Pregnancies* 2nd edn, Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL (eds). New York: Churchil Livingstone, 1991; 1097-36.

134. **Lindheimer MD** et al. Renal physiology and disease in pregnancy. *The Kidney: phisiology and pathophysiology*, 2nd edn. Seldin DW, Giebisch G (eds9. New York: Reaven 1992; 3371-431.

135. **Mackie ADR** et al. Outcome of pregnancy in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and nephropathy with moderate renal impairment. *Diabet Med* 1996; 13: 90-96.

136. **Miodovnik M, Rosenn BM** et al. Does pregnancy increase the risk for development and progression of diabetic nephropathy? *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1180-91.

137. **Mogensen CE, Klebe JG.** Microalbuminuria and diabetic pregnancy. *In the Kidney and Hipertension in Diabetes Mellitus*, Morgensen CE (ed) Kluwer Academic: Boston, 1994; 381-8.

138. **Moţa Maria.** Complicaţiile diabetului zaharat. *Compendiu de diabet zaharat Nutriţie Boli Metabolice.* Ed. Medicală Universitară Craiova 2001: 95-136.

139. **Purdy LP** et al. Effect of pregnancy of renal function in patients with moderate to severe diabetic renal insufficiency. *Diabet Care* 1996; 19: 1067-74.

140. **Rasmusen PE, Niersen FR.** Hydronefhrosis during pregnancy: a literature survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1988; 27: 249-59.

141. **Reece EA** et al. Pregnancy performance and outcomes associated with diabetic nephropathy. *Am J Perinatal* 1998; 15: 413-21.

142. **Rizzoni G, Ehrich JHH, Broyer M** et al. Successful pregnancies in women on renal replacement therapy: Report from the EDTA Registry. *Nephrol Dialysis Transpl* 1992; 7: 279-87.

143. **Amair P, Yang C, Hughes GC**, et al: Continuous ambulatory peritoneal dialysis in diabetics with end stage renal disease, *N. Engl. J. Med.*, 306,1982: 625-30.

144. **American Diabetes Association.** Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care*, vol 25, Suppl 1, 2002: 585-9.

145. **Andersson S, Tarnaw L, Rassing P**, et al: Renoprotective effects of angiotensin II receptor blockade in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy, *Kidney Int*, 57, 2000: 6001-6.

146. **Aranz-Pacheco C, Parrott MA, Raschin P**. Treatment of hypertension in adult with diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2003; 26 (Suppl 1): S80-S82.

147. **Bacanu Gh** şi colab. *Cordul diabetic*. Ed. Infomedica 2001; 117-28 **Barbosa J, Steffes MW, Connet J** et al: Effects of glycaemic control on early diabetic renal lesions, *JAMA*, 1994: 600-6.

148. **Bolich DT, Hatley ME** et al. Lisofillina, a Novel Antiinflamatory Compound, Protects Mesangial Cells from Hyperglycemia – and Angiotensin II – Mediated Extracelular Matrix Deposition. *Endocrinology*, 2003; 144(12): 5227 – 5231.

149. **Bremer BM, Coope ME, Se Zeeuw D**, et al: Effects of losartan on renal and cardiovascular autocomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy, *N. Engl. J. Med.* 345, 2001: 861-9.

150. **Colhann HM, Lee ET, Bennett PH**, et al: Risk factors for renal failure: The WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes, *Diabetologia*, 44, Supl. 2, 2001: S46-S53.

151. **Covic A, Galdsmith DJ, Cavic M**: Reduced blood pressure diurnal variability as a risk factor left ventricular dilatation in haemodialzsis patients, *Am. J. Kidney.Dis*, 35, 2000: 617-23.

152. **Deckert T, Yakoyama H, Mathiesen ER** et al: Cohort study of predictive value of minary albumin excretion for atherosclerotic vascular disease in patients with insulin dependent diabetes, *BMJ*, 312, 1996: 871-74.

153. **Feldt – Rasmussen B, Jensen JS, Borch – Johnsen K**: Value of screening for microalbuminuria in people with diabetes as wellas in the general population: The Kidney and Hypertension in Diabetes Mellitus, edit. Mogensen CE, *Kluwer Academic Publishers*, Dordrecht, The Netherlands, 2000, P: 55-69.

154. **Flyvbjerg A, Denner L** et al. Long term renal Effect of a Neutraliying. RAGE Antibody in Obese Type 2 Diabetic Mice. *Diabetes*, 2004; 53(1): 166-172.

155. **Forbes JH, LTL YEE** et al. Advanced Glycation End Product Interventions Reduce Diabetes Accelerated Atherosclerosis. *Diabetes* 2004; 53(7): 1813-23.

156. **Frank O. Baker H**. *Am. J. Clin Nutr*. 1980; 33: 221-226.

157. **Gae de P, Vedel P, Larsen N** et al. Multifactorial intervention with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-393.

158. **Galland R, Traeger J, Arkouche W**, et all: Shart daily hemodialysis and nutritional status, *Am. J. Kid. Dis*, 37, 2001, Suppl 2: S95-S98.

159. **Gilks Wr, Bradley Ba, Gore Sm**, et all: Substantial benefits of tissue matching in renal transplantation, *Transplantation*, 43, 1987: 669-72.

160. **Giordano M, Matsuda M, De Fronzo RA,** et all: Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium channel blokers and alpha-adrenergic blockers an glucose and lipid metabolism in NIDDM patients with hypertension, *Diabetes*, 44, 1995: 665-71.

161. **Hamdy NAT**: The need to treat predialysis patients, *Nephrol. Dial. Transplant*, 10, Suppl. 4, 1995: 19-22.

162. **Hancu Nicolae**. *Farmacoterapia diabetului zaharat*. Ed. Echinox Cluj Napoca, 2002.

163. **Hasslacher CH** in: *Diabetic Nephropathy*, edit. Hasslacher Ch, John Wiley and SONS, LTD, 2001, P: 221-227.

164. **Keller C, Rtiz E, Pommer W**, et al: The quality of the treatment of diabetes in kidney failure in Germany, Dtsch. Med. *Wochenshrift*, 125, 2000: 240-4.

165. **Krolewski AS, Warram JH, Canessa M,** et al: Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus, *N. Engl. J. Med*, 318, 1988: 140-5.

166. **Locatelli F, Marcelli D, Conte F**, et al: Comparison of mortality in ESRD patients on conective and diffusive axtracorporeal treatments, *Kidney. Int*. 55, 1999: 286-93.

167. **Maham L, Kathleen, Stump-Escott Sylvia Krause's**. *Food Nutrition and Diet Therapy* 10th Edition 2000: 110-257; 742-81; 833-67.

168. *Management of the Renal Patient*: Expert Recommendations and Clinical Algorithms on Cardiovascular Risc Factors, edit. Jutta Passlick-Deetjen, Ritz E, *Pabst Science Publishers* 2000, P: 166-171.

169. **Mathiesen ER, Feldt – Rasmussen B, Hammel E**, et al: Stable glomerular, filtration rate, in normotensive IDDM patients with stable microalbuminuria: a 5 – year prospective study, *Diabetes Care*, 20, 1997: 286-89.

170. **Mogensen CE, Chachati A, CK**, et al: Microalbuminuria: an early marker of renal involvement in diabetes, *Uremia Invest*. 9, 1986: 85-95.

171. **Mogensen CE, Christensen CK, Wittinghus E**: The stages in diabetes renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy., *Diabetes*, 32, 1983: Suppl. 2, 64-68.

172. **Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH** et al: Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria, *Lancet*, 346,1995: 1080.

173. **Mogensen CE**: Definition of diabetic renal disease in insulin dependent diabetes mellitus based an renal function tests, in: The Kidney and Hypertension in Diabetes Mellitus, edit: Mogensen CE, *Kluwer Academic Publisher*, 2000, P: 13-29.

174. **Mogensen CE**: Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity onset diabetes, *N. Engl. J. Med.*, 310, 1984: 356-60.

175. **Mogensen CE**: Microalbuminuria, blood pressure and diabetic renal disease: origin and development of ideas. *Diabetologia*, 42 (1999): 263-85.

176. **Mogos T.**:*Alimentatia in bolile de nutriţie şi metabolism* Vol. I. Ed. Didactică şi pedagogică, R. A.-Bucureşti 1997: 106-108; 525-526.

177. **Monica Toeller, Anette Buyken**. Dietary Modifications in Patients with Diabetic Nephropathy, *Diabetic Nephropathy* Ed. Wiley 2001: 265-274.

178. **Mortensen HB**: Microalbuminuria in young patients with type 1 diabetes in: The Kidney

179. and Hypertension in Diabetes mellitus, edit. Mogensen CE, *Kluwer Academic Publishers Dordrecht*, The Netherlands, 2000, P: 363-79.

180. **Moţa Maria**. *Microangiopatia diabetică*. Ed. Didactică şi Pedagogică Bucureşti, 2003: 91-132.

181. **Nyberg G, Bolhma G, Nordern G**. Impact of metabolic control in progression of clinical diabetic nephropathy. *Diabeteologia* 1987; 30: 82-6.

182. **Parving H-H, Oxenboll B, Christiansen JS**, et al: Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy, Acta *Endocrinol*. 100, 1982: 550-5.

183. **Parving H-H, Hammel E, Mathiesen ER**, et al: Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin dependent diabetes, *BMJ*, 296, 1988: 157-60.

184. **Pedrini M.T., Levey A.S. Lau J.**: The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseas: a metaanalysis. *Ann Intern Med* 1996; 124: 627-630.

185. **Rudberg S, Osterby R, Bangstad H-J**, et al: Effect of angiotensine converting enzyme inhibitor or beta blocker an glomerular structural changes in young microalbuminuric patients with type 1 (insulindependent) diabetes mellitus, *Diabetologia*, 42,1999: 589-95.

186. **Schmidt S, Ritz E**: The angiotensin-I converting enzyme gene polymorphism, and diabetic nephropathy in type 2 diabetes, *Nephrol. Dial. Transplant*, 12, 1997, Suppl. 2: 27-40.

187. **Seltzen HS.** Drug induced hypoglycemia. A review based on 473 cases. *Diabetes* 1972;21: 9555-66.

188. **Serafinceanu C**: *Boala renala diabetica*, Ed. Moroşan Bucuresti 2002:101-191.

189. **Serafinceanu C**. Nefropatia diabetică: corelaţii clinico-patogenice. *Medicina Internă*, 1997.

190. **The DCCD**. Research Group. The absence of a glycemic threshold for the development of long term complications: the perspective of the diabetes control and complication trial. *Diabetes* 1996; 45: 1289-98.

191. **The Diabetes Control And Complications Trial**. Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes of the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.

192. **Ursea N**, *Actualităţi în Nefrologie*; Ed. Fundaţia Română a Rinichiului – Bucureşti 1997, 942-972.

193. **Ursea N**, *Tratat de Nefrologie*, Ed. ArtPrint, Bucureşti 1994: 1127-1143.

194. **Ursea N**. *Manual de Nefrologie*, Ed. Fundaţia Română a Rinichiului, Bucureşti 2001: 973-992.

195. **Ursea N**.: *Tratat de nefrologie*. Ed. Artprint 1994: 1627-1628.

196. **Valderabano F, Berthaux FC, Jones EH, Mehls O**: Report of management of renal failure in Europe XXV, 1994. End-stage renal disease and dialisys report, *Nephrol. Dial. Transplant*, 11, 1996, Suppl. 1: 2-21.

197. **Wu CC, Wu MS, Wu CH**, et al: Predialysis glycemic control is an independent predictor of clinical autcome in type II diabetics patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis, *Perit. Dial. Int*. 17, 1997: 262-8.

198. **Yudkin JS, Philips DI, Stanner S**: Proteinuria and progresive renal disease: birth weight and microalbuminuria, *Nephrol. Dial. Transplant*, 12 Suppl 2, 1997: 10-3.

199. **Zaier M, Ritz E**: Preparation of dialysis patient for transplantation, *Nephrol. Dial. Transplant*, 17, 2002: 552-6.

200. **Zucchelli P, Santoro A, Sturani A,** et al: Effects of hemodialysis and hemofiltration on the autonomic control of circulation, *Int. J. Artif. Org*. 17, 1994: 163-7.

201. **American Diabetes Association**. Clinical Practice Recommendations 2003. Standards of Medical Care for Patients with Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 2003, 26, supl. 1: S33-S51, S94-S99.

202. **Anderson B., Funnell M**. The Art of Empowerment – Stories and Strategies for Diabetes Educators. *American Diabetes Association*, 2000.

203. **Anderson R.M**. Patient empowerment and the traditional medical model. În Phoebe Weiland (Editor) Lowering the price of ignorance: A world view on diabetes education, *International Diabetes Federation*, pag. 22-26.

204. **Assal J. PH**. New trends in patient education. În J. Ph. Assal, A. Golay, A. Ph. Vissev (Editori), Excerpta Medica – *International Congress series*, 1995: 1076.

205. **Cradock S., Tier A., Wood J**. Nursing Perspectives on Diabetic Complications. În K.M. Shaw (editor) *Diabetic Complications*, Wiley, 1996: 207-223.

206. Diabetic nephropathy, edited by **Cristoph Hasslacher**. Ed Wiley 2001.

207. **Emslie-Smith A**. Barriers to achieving the goals. *EASD Congress*. Ierusalim, 2000.

208. **Feste C**. A practical look at patients empowerment. *Diabetes Care*, 1992, 15 (7): 922-930.

209. **Green L.W**. What can we generalize from research on patient education and clinical health promotion to physician counseling on diet? *Europ. J. Clin. Nutrition*. 1999, 53, supl. 2: S9-S18.

210. **Hâncu N.** Managementul clinic: obiectivele şi strategia generală. În N. Hâncu şi I.A. Vereşiu (editori) *Diabetul zaharat, Nutriţia, Bolile metabolice*. Editura Naţional, 1999: 322-325.

211. **Lacroix A., Assal J.PH**. Therapeutic Education of Patients - *New approaches to chronic illness*. Editura Vigot, Paris, 2000.

212. Mensing C., Boucher J., Cypress M., Weinger K., Mulcahy K., Barta P., Hoseyg., Kopher W., Lasichak A., Lamb B., Mangan M., Norman J., Tnaja J., Yauk L., Wisdom K., Adams C. National Standards for Diabetes Self-Management Education. *Diabetes Care*, 2003, 26: S149-S156.

213. **Nicolluci O., Cavaliere D., Scorpiglione N., Carinci F., Capani F., Tognoni G., Benedetti MM.** A comprehensive assessment of the avoidability of long-term complications of diabetes. *Diabetes Care*, 1996, 19: 927-933.

214. **Report Of Who Working Group** - Therapeutic Patient Education. Continuing education programmes for healthcare providers in the field of prevention of chronic diseases, 1998.

215. **Roman G**. Educaţia specifică la pacienţii cu complicaţii microvasculare. În Moţa Maria editor, *Microangiopatia diabetică*. Ed. Didactică şi Pedagogică Bucureşti, 2003: 91-132.

216. **Roman G.** Educaţia specifică în diabetul zaharat. În N. Hâncu şi I.A. Vereşiu (editori) *Diabetul zaharat, Nutriţia, Bolile metabolice*. Editura Naţional, 1999: 373-383.

# CAPITOLUL 6 - NEFROPATII INTERSTIŢIALE

*SORIN IOAN ZAHARIE, EUGEN MOȚA*

Nefropatiile interstiţiale (NI) sunt afecţiuni renale în care leziunile dominante sunt situate în interstiţiul renal la care se asociază ulterior modificări tubulare, cu păstrarea integrităţii glomerulare şi a vascularizaţiei intrarenale[1].

Asocierea cvasiconstantă (în grade variate) a afectării tubulare, este motivul pentru care în prezent termenul de nefropatie interstiţială tinde să fie înlocuit cu cel de nefropatie tubulointerstiţială.

Din punct de vedere clinic NI se clasifică în acute şi cronice.

## Nefropatii interstiţiale acute (NIA)

Sunt boli renale acute care apar de obicei pe rinichi normali, mai rar survin pe leziuni preexistente ale parenchimului renal (glomerulare sau vasculare renale), afectarea iniţială fiind cea interstiţială.

### *Date epidemiologice*

Incidenţa NIA este în creştere în ultimii ani, datorită în special expunerii la un număr tot mai mare de substanţe nefrotoxice (medicamente, substanţe toxice industriale), NIA reprezentând una din cauzele de injurie renală acută (IRA), de obicei reversibilă.

Aprecierea incidenţei reale a NIA nu este posibilă, fiind sigur subestimată, datorită criteriilor de diagnostic incomplete[2], efectuarea biopsiei renale fiind indicată la un număr redus de pacienţi. La pacienţii cu IRA de etiologie incertă supuşi biposiei renale proporţia NIA este de 15%[2, 3]. NIA se întâlneste la orice vârstă, cu o prevalenţă maximă în decada de vârstă 50 – 60 ani, fără să existe diferenţe legate de sexul pacienţilor (raport bărbaţi /femei =1/1)[4].

### *Etiologia*

Înaintea erei antibioticelor cea mai frecventă cauză a NIA era reprezentată de infecţiile sistemice (de exemplu scarlatina sau difteria care determină NIA descrisă pentru prima dată de Councilman în 1898)[5]. Actual NIA infecţioase sunt mai rare, agenţii infecţioşi fiind mai frecvent virusuri (Hanta, HIV, Polyoma), fungi, paraziţi sau bacterii rare (leptospira, rickettsia etc). Cea mai frecventă cauză a NIA o constituie hipersensibilitatea la medicamente [2, 3, 4].

NIA pot fi produse de următoarele cauze (în ordinea frecvenţei):

- *hipersensibilitate la medicamente*
- *infecţii*
    - pielonefrita acută (agent infecţios identificat în interstiţiul renal)
    - infecţie sistemică – bacteriană, virală, parazitară, fungică
- *boli imunologice* (LES, sindrom Goodpasture, rejet acut de grefă renală, sindrom Sjogren)
- *cauze necunoscute* (NIA idiopatică)

## Patogenia

Afectarea renală interstiţială se produce prin două tipuri de mecanisme patogenice:

- imun - după expunere la medicamente (NIA post-medicamentoasă)

- boli imunologice (NIA imunologice)
- infecţii sistemice
    - infecţios - pielonefrita bacteriană acută.

## Diagnosticul NIA[2, 6]

Manifestările clinice şi paraclinice ale NIA îmbracă forme clinico-evolutive variate, care cuprind:

- *injurie renală acută (IRA) oligurică sau cu diureză păstrată*;
- *triada clinică*: febră, rash cutanat şi artralgii cu debut brusc se întâlneşte la 1/3 din NIA post-medicamentoasă;
- ± *durere lombară bilaterală* (distensia capsulei renale datorită edemului interstiţial);
- *sediment urinar activ:* leucociturie, cilindri leucocitari, eventual bacteriurie (în NIA infecţioase)
- *biopsia renală* confirmă diagnosticul:
    - infiltrat inflamator interstiţial format din polimorfonucleare neutrofile (mai numeroase în NIA infecţioase), limfocite, plasmocite, eozinofile (predomină în NIA post-medicamentoase);
    - afectarea tubulară este frecventă şi de intensitate variabilă în raport cu importanţa infiltratului interstiţial;
    - lipsesc fibroza interstiţială şi atrofiile tubulare;

- leziunile glomerulare şi vasculare renale sunt absente (cu excepţia colagenozelor şi vasculitelor).

## Forme etiologice de NIA

### *A. NIA post-medicamentoase*

Medicamentele reprezintă cauza cea mai frecventă a NIA (între 70% şi 90%) **(Tabelul 6.1.)**[4]:

- antiinfecţioase (penicilină, cefalosporine, rifampicină, sulfonamide)
- antiinflamatoare nesteroidiene (AINS): inhibitori COX 1 şi COX 2 [7]
- diuretice
- allopurinol
- inhibitori de pompă de protoni [8]
- antiretrovirale.

***Tabelul 6.1.*** *Medicamente implicate în producerea NIA [1, 3, 6, 7, 8]*

| Clasa de medicamente | Frecvent utilizate | Rar utilizate |
|---|---|---|
| Antibiotice şi chimioterapice antimicrobiene | Amoxicilina<br>Oxacilina<br>Cotrimoxazol<br>Cefalosporine<br>Isoniazida<br>Rifampicina<br>Ciprofloxacina | Penicilina<br>Meticilina<br>Carbenicilina<br>Polimixina B<br>Vancomicina |
| Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) | Diclofenac<br>Ibuprofen<br>Ketoprofen<br>Indometacin<br>Fenilbutazona<br>Piroxicam | Naproxen<br>Acid niflumic<br>Meloxicam<br>Diflunisal<br>Tolmetin |
| Diuretice | Furosemid<br>Indapamid<br>Hidroclorotiazida | Triamteren |
| Blocante ale receptorilor $H_2$ şi ale pompei de protoni (gastrice) | Ranitidina<br>Famotidina<br>Omeprazol<br>Lansoprazol | Cimetidina |
| Diverse | Allopurinol<br>Metil dopa<br>Fenobarbital<br>Azatioprina<br>Carbamazepina<br>Diltiazem | Captopril<br>Clofibrat<br>Fenofibrat<br>Saruri de aur<br>Warfarina<br>Propranolol |

### *Patogenie*

Mecanismul de producere al leziunilor interstiţiale este imunologic[2, 3, 6]. Cel mai frecvent este implicată imunitatea celulară, fapt susţinut de prezenţa limfocitelor T în infiltratul inflamator interstiţial renal[6]. Imunitatea umorală intervine prin intermediul complementului, imunoglobulinelor şi anticorpilor anti-membrană bazală tubulară. Argumentele clinice care susţin rolul imunităţii în patogenia NIA sunt următoarele[3, 6]:

- apariţia NIA după reluarea unui medicament care a mai fost utilizat anterior sau a unui compus înrudit;
- NIA nu depinde de doza administrată;
- NIA se asociază cu manifestări de hipersensibilitate.

### *Morfopatologie*

Macroscopic rinichi sunt de dimensiuni normale sau uşor măriţi, datorită edemului şi infiltratului interstiţial.

Pe fragmentele bioptice renale se observă:

Microscopie optică: infiltratul inflamator polimorf de la nivelul interstiţiului renal, difuz sau nodular, constituit din polimorfonucleare neutrofile, limfocite, eozinofile (predomină în NIA post-medicamentoase), plasmocite, macrofage, granuloame necazeoase. Infiltratul interstiţial abundent comprimă tubii renali şi determină injurie renală acută (IRA). Afectarea tubulară este frecventă şi de intensitate variabilă. Sunt absente leziunile glomerulare şi vasculare renale [2, 3, 6].

Microscopie electronică: aspect discontinuu al membranei bazale tubulare, cu zone de îngroşare ale acesteia [6].

### *Diagnosticul NIA post-medicamentoase*

Tabloul clinic al NIA este heterogen:

- suspiciunea de diagnostic porneşte de la descoperirea *injuriei renale acute* asimptomatice (prezenţa retenţiei azotate la pacienţii cu IRA cu diureză păstrată) sau cu simptome nespecifice (IRA cu oligurie, astenie fizică, greaţă, vărsături) [6].

- triada clasică de diagnostic clinic al NIA: *febră, erupţie maculo-papulară pe trunchi şi zona proximală a extremităţilor, artralgii* cu debut brusc, reflectă o reacţie de hipersensibilitate de tip întârziat, întâlnită doar la o treime din pacienţii cu NIA post-medicamentoasă [4, 6].

- context clinic evocator (de obicei după administrarea recentă timp de 3 până la 21 de zile a unui medicament care s-a dovedit că poate produce NIA, deşi sunt citate şi cazuri apărute la 18 luni de la prescrierea medicamentului) [4].

Testele de laborator au valoare limitată, fără să existe un singur test pentru diagnosticul cert al NIA [3, 5, 6].

Examenul sumar de urină evidenţiază:

- leucociturie asociată cu cilindri leucocitari (ce atestă originea renală a leucocituriei),
- hematurie inferioară leucocituriei,
- proteinurie redusă (tubulară),
- eozinofilurie (mai frecvent în NIA post-medicamentoase, dar nespecifică, fiind întâlnită şi în prostatite, carcinom vezical etc).

În 24 de ore, de regulă, proteinuria nu depăşeşte 1g, cu predominanţa beta-2-microglobulinei (marker al leziunii tubulare).

În ser cresc numărul de eozinofile, nivelul Ig E (sugestiv pentru o reacţie de hipersensibilitate la medicamente) şi produşii de retenţie azotată (ureea, creatinina şi acidul uric).

Ecografia renală nu oferă date imagistice specifice NIA, dar permite excluderea cauzelor obstructive de IRA. Sunt evidenţiaţi rinichi de dimensiuni normale sau crescute, cu ecogenitate crescută, ştergerea delimitării dintre corticală şi medulară datorită edemului interstiţial [1, 3].

Scintigrama renală cu galium [67] permite diferenţierea NIA (rinichii captează radiotrasorul) de necroza tubulară acută (absenţa captării galium [67] la nivel renal) [1, 3, 6].

Biopsia renală deşi este considerată „standardul de aur" pentru diagnosticul NIA [6], este rar utilizată, relevând modificările descrise mai sus. Indicaţiile puncţiei biopsie renală la pacienţii cu NIA sunt următoarele [4]:

NIA postmedicamentoasă certă cu IRA uşoară la care după 10 zile de la întreruperea medicamentului incriminat evoluţia este nefavorabilă (agravarea IRA);

la toţi pacienţii cu NIA postmedicamentoasă şi IRA care necesită hemodializă acută, pentru excluderea altor cauze de IRA şi aprecierea evoluţiei pe termen lung.

***Tabelul 6.2.*** *Particularităţi ale formelor clinice ale NIA produse de diverse grupe de medicamente (după Gluhovschi modificat)* [6]

| | **Beta lactamine, cefalosporine** | **Rifampicina** | **AINS** | **Diuretice** |
|---|---|---|---|---|
| **Administrare** | | discontinua (reluarea terapiei) | cronica | |
| **Vârsta** | orice vârstă | orice vârstă | > 60 ani | |
| **Debut** | insidios după 10-20 zile | rapid (ore, zile) | de novo (anterior bine tolerat) | brusc |
| **Triada clinică (febră, rash, artralgii)** | frecventă | frecventă | rară (20%) | prezentă |
| **Eozinofilie, eozinofilurie** | frecvente | rare | rare (la 20%) | frecvente |
| **Proteinurie** | <1 g/zi | < 1 g/zi | >3,5g/zi (nefrotică) (la 80%) | >3,5g/zi (nefrotică); leziuni glomerulare preexistente |
| **Alte date clinice şi biologice** | | -HTA<br>-Hematurie macroscopică<br>-Anemie hemolitica<br>-Trombocitopenie<br>-Citoliză hepatică<br>-Anticorpi anti Rifampicină | | |
| **Terapie** | - oprirea M<br>- corticoizi | - oprirea M<br>- corticoizi | - oprirea M<br>-corticoizi | - oprirea M<br>- corticoizi |
| **Hemodializă** | 15-20% | < 50% | 30-40% | frecventă |

## *B. NIA infecţioasă*

NIA poate rezulta fie din invazia directă a interstiţiului renal de către agentul infecţios (pielonefrita acută bacteriană), fie prin mecanism imun (hipersensibilizare) în contextul unei infecţii sistemice [3].

### *Pielonefrita acută (PNA)*

***Definiţie*:** nefropatie acută caracterizată printr-o infecţie a ţesutului interstiţial şi a bazinetului renal.

***Sinonime*:** infecţie de tract urinar (ITU) superior, ITU înaltă

***Incidenţa*** este necunoscută datorită dificultăţilor de diferenţiere a infecţiilor de tract urinar joase (cistite, uretrite, prostatite) de cele înalte (pielonefrite).

***Patogenie*:** infecţia se poate propaga pe cale urinară ascendentă (localizarea iniţială a infecţiei fiind la nivelul uretrei), pe cale hematogenă sau limfatică [3].

***Factorii favorizanţi ai ITU*** [3]**:**

- locali (de la nivelul tractului urinar):
  - litiaza renală şi vezicală
  - refluxul vezico-ureteral
  - manevre instrumentale ale tractului urinar (sondaj uretral, examinări endoscopice) [1]
  - obstrucţia supra/subvezicală
  - anomalii intrarenale congenitate (polichistoza renală) sau dobandite (nefropatii interstiţiale, necroza papilară)
- generali (extraurinari):
  - diabetul zaharat
  - sarcina
  - imunosupresie (neoplazii, boală cronică de rinichi)
  - sexul feminin
  - vârste extreme (copii / vârstnici).

***Clasificarea*** PNA în funcţie de prezenţa factorilor favorizanţi:

▪ PNA necomplicată (fără factori favorizanţi prezenţi);

▪ PNA complicată – asociază factori favorizanţi.

***Manifestările clinice***

▪ debutează brusc în ore până la 1-2 zile;

▪ sindrom infecţios (febră, frisoane, transpiraţii, cefalee, mialgii, artralgii, vertij, greaţă, vărsături);

▪ semne de afectare a tractului urinar superior: dureri lombare (uni- sau bilaterale) surde sau, mai rar, colicative;

▪ sindrom cistitic (arsuri micţionale, polakiurie, disurie, urini tulburi);

▪ examenul obiectiv:

- la palpare: sensibilitate la nivelul lombelor, puncte ureterale dureroase, punctele costo-musculare şi costo-vertebrale dureroase;

- la percuţia lombelor: manevra Giordano pozitivă;

▪ manifestări cardiovasculare: tahicardie concordantă cu febra, TA normală sau uşor scăzută;

▪ semne de deshidratare (induse de febră): limbă uscată, pliu cutanat persistent.

***Explorarea biologică:***

▪ sindrom inflamator nespecific: cresc valorile VSH, fibrinogenului, proteinei C reactive; leucocitoză cu neutrofilie.

▪ examenul sumar de urină patologic:

- leucociturie/piurie cu cilindri leucocitari (atestă originea renală a leucocituriei),

- hematurie (inferioară leucocituriei), rar macroscopică (necroză papilară)

- proteinurie (sub 1 g/24 h)

▪ urocultură pozitivă: bacteriurie semnificativă > 100.000 germeni/ml; Germenele cel mai frecvent întâlnit în pielonefritele necomplicate este *E. coli* (75% dintre cazuri), urmat de enterobacterii *(Proteus, Klebsiella, Enterobacter)* şi stafilococi. Pielonefritele acute nosocomiale sunt provocate în principal de *Pseudomonas aeruginosa* şi enterobacterii rezistente la tratamentul antibiotic [2];

▪ hemoculturile pot fi pozitive cu acelaşi germen evidenţiat de urocultură (în 20% din cazuri).

▪ creatinina şi ureea serică de obicei au valori normale; pot fi crescute când se adaugă IRA.

***Explorări imagistice***

Ecografia renală este explorarea imagistică neinvazivă absolut necesară pentru aprecierea dimensiunilor rinichilor (în PNA rinichi au dimensiuni crescute) şi ale parenchimului renal, pentru diferenţierea de un episod de acutizare a pielonefritei cronice. Evaluarea ecografică permite şi depistarea obstrucţiei tractului urinar (dilataţii pielo-caliceale, calculi).

Radiografia renală simplă pune în evidenţă mărirea umbrelor renale, eventual opacităţi (calculi radioopaci renali sau ureterali).

Urografia iv. se efectuează după remisiunea bolii (datorită riscului de nefrotoxicitate al substanţei de contrast) pentru aprecierea morfologiei sistemului pielo-caliceal şi a eventualei litiaze asociate.

Tomografia computerizată şi rezonanţa magnetică sunt utilizate uneori pentru stabilirea repercusiunilor bolii asupra parenchimului renal.

Puncţia biopsie renală nu are indicaţie în PNA.

***Diagnosticul pozitiv*** se face pe baza datelor clinice (febră, durere lombară, sindrom cistitic), biologice (leucociturie, cilindri leucocitari, urocultură pozitivă) şi a explorărilor complementare (ecografic: rinichi de dimensiuni uşor mărite cu indice parenchimatos păstrat).

***Diagnosticul diferenţial*:**

▪ cu alte boli febrile renale sau extrarenale: pielonefrita cronică acutizată, tuberculoza renală, pneumonie acută, colecistită acută,

▪ în prezenţa sindromului cistitic cu infecţiile urinare joase: cistita, uretrita, prostatita.

***Complicaţiile PNA*** sunt:

- complicaţii acute: abcesul renal, flegmonul perinefretic, pionefroza, necroza papilară, şocul toxico-septic, IRA, acutizarea bolii cronice de rinichi (BCR)
- complicaţii cronice: pielonefrita cronică, BCR.

***NIA secundară unei infecţii sistemice***

Infecţiile sistemice pot determina leziuni interstiţiale renale directe (mediate imunologic) sau indirecte secundare medicaţiei antiinfecţioase administrate [9].

***Etiologie***

Principalii agenţi patogeni care pot determina leziuni tubulointerstiţiale prin mecanism imun sunt prezentaţi în **tabelul 6.3**.

***Tabelul 6.3.*** *Agenţii etiologici al NIA din infecţii sistemice (adaptat după Kodner)* [9]

| Virusuri | Bacterii | Fungi | Alţi agenţi |
|---|---|---|---|
| v. Epstein Barr | Streptococul | Candida albicans | Toxoplasma |
| v. citomegalic | Corynebacterium difterie | Histoplasma [6] | Leshmania [6] |
| v. hepatitei B | Brucella [2] | | Mycoplasma |
| v. hepatitei C [3] | Leptospira | | Rickettsia |
| v. imunodeficienţei umane (HIV) | Spirocheta | | Mycobacterium |
| v. Hanta [2] | Legionella pneumophilia | | |
| | Yersinia | | |

***Patogenie***

În cursul infecţiei sistemice bacteriene sau virale, antigenele virale sau bacteriene ajung şi se depun în interstiţiul renal, induc apariţia anticorpilor, cu formarea de complexe imune locale. În urma cuplării antigenelor infecţioase, membrana bazală tubulară (MBT) devine antigenică şi determină formarea anticorpilor anti- MBT [3].

***Diagnostic*** [1, 3]**:**

- instalarea bruscă a IRA (oligurică sau nonoligurică) la câteva zile de la contactarea infecţiei, cu pierderea temporară a capacităţii de concentrare şi de acidifiere a urinii la nivel tubular;
- examenul de urină relevă hematurie, leucociturie, eozinofilurie, proteinurie tubulară (sub 1 g/zi);
- puncţia biopsie renală efectuată în cazul IRA severe de etiologie incertă confirmă diagnosticul de NIA.

***Particularităţi legate de agentul patogen care determină NIA***

*Infecţia cu virusul Hanta* se transmite de la rozătoare şi debutează la 1-2 săptămâni de la expunere cu febră, IRA, hemoragii, stare de şoc. Confirmarea infecţiei se face uzual prin test ELISA (Ig M antiHanta) sau prin puncţie biopsie renală cu identificarea antigenului Hanta prin metode histochimice, dacă diagnosticul nu a putut fi stabilit prin teste serologice [6].

*Infectia cu HIV* induce rar NIA, datorită depresiei imunităţii celulare[2], cea mai frecventă afectare renală fiind glomerulonefrita[6]. Terapia antiretrovirală (indinavir) poate induce NIA prin stimularea imunităţii[9]. Puncţia biopsie renală permite diagnosticul de certitudine al afectării renale la pacienţii infectaţi cu HIV.

*Leptospiroza* este cea mai răspândită zoonoză, transmisă prin contact cu urina animalelor purtătoare care contaminează apa sau solul. Infecţia cu leptospira poate determina în 5- 10% din cazuri insuficienţă multiorganică (renală, hepatică, pulmonară), febră, hemoragii, icter colestatic cu evoluţie nefavorabilă în lipsa tratamentului. Afectarea renală determinată de leptospira este în principal NIA[6].

### *C. NIA imunologice*

Bolile autoimune determină în principal leziuni glomerulare şi grade variate de leziuni tubulointerstiţiale, rareori NIA fiind izolată. Principalele afecţiuni imunologice asociate cu afectare tubulointerstiţială sunt lupusul eritematos sistemic (LES), sclerodermia sistemică şi sindromul Sjogren[3].

Apariţîa unei injurii renale acute (IRA) în evoluţia unei glomerulonefrite secundare unei colagenoze sau vasculite sistemice se poate datora unei nefrite interstiţiale acute. Pe de altă parte apariţia coafectării tubulointerstiţiale agravează evoluţia şi prognosticul glomerulonefritei secundare [1, 2].

În *LES* pot fi prezente leziuni de NIA în 50-60% din cazuri, asociate de obicei cu glomerulonefrita proliferativă difuză. Biologic sunt prezente acidoza

tubulară distală hiperpotasemică, proteinuria tubulară sub 2g/zi şi rar IRA oligurică severă care necesită hemodializă[1, 3].

*Sindromul Sjogren* se manifestă clinic prin sindromul sicca, care constă în reducerea secreţiei glandulare (lacrimale, salivare, pancreatice exocrine etc). Afectarea tubulointerstiţială renală este mai severă decât cea glomerulară şi se manifestă prin poliurie (prin insuficienţă tubulară de tip II, distală), sindrom Fanconi, retenţie azotată asociată unui sediment urinar sărac (rareori sindrom glomerular) [1, 2].

### *D. NTIA idiopatică*

La 10-20% din NIA confirmate bioptic cauza bolii rămâne necunoscută. NTIA idiopatică (tubulointerstitial nephritis and uveitis –TINU) este întâlnită mai frecvent la tinere [2, 4].

Semnele clinice de hipersensibilizare (rash cutanat, artralgii) sunt absente, iar expertiza toxicologică este negativă. Examenele microbiologice şi imunologice sunt de asemenea negative. Dintre datele biologice sunt prezente leucocituria, cilindri leucocitari şi hematuria.

Au fost descrise două grupe de pacienţi[3]: NIA idiopatică cu leziuni glomerulare asociate, respectiv NIA idiopatică cu uveită (sindromul oculo-renal).

NIA idiopatică cu uveită se manifestă prin uveită anterioară (care poate preceda sau urma NIA, poate avea episoade recurente, se poate complica cu sinechii posterioare oculare, cataractă şi creşterea presiunii intraoculare)[11], leziuni interstiţiale renale granulomatoase, granulomatoză la nivelul măduvei osoase şi ganglionilor limfatici.

Evoluţia NIA este favorabilă spontan sau după corticoterapie[11]. Sindromul TINU trebuie suspicionat la pacienţii cu NIA de etiologie incertă şi anomalii oculare [12].

### *Prognosticul NIA*

Se apreciază de obicei prin urmărirea evoluţiei retenţiei azotate şi în cazuri selectionate prin aspectul histologic (rar disponibil, la pacienţi cu sepsis, IRA severă) în urma efectuării puncţiei biopsie renale [2].

Prognosticul NIA depinde de etiologie şi de reversibilitatea leziunilor interstiţiale (prezenţa fibrozei interstiţiale şi a infiltratului difuz indică un prognostic nefavorabil) [2]. Dacă agentul cauzal este identificat precoce şi îndepărtat, de regulă recuperarea funcţiei renale este completă. Rata mortalităţii nu depăşeşte 5% [4].

### *Tratamentul NIA*

Tratamentul etiologic al NIA este reprezentat de îndepărtarea agentului cauzal:

- stoparea administrării medicamentului care a determinat NIA,de multe ori greu de identificat la pacienţi spitalizaţi cu IRA în stare critică, cu scheme terapeutice anterioare necunoscute pentru comorbidităţi sau boli acute;
- medicaţie antiinfecţioasă (antibacteriană/antivirală/antiparazitară) în NIA din infecţiile sistemice;
- terapia imunosupresoare în NIA imunologice.

În NIA prin hipersensibilizare la medicamente se întrerupe utilizarea medicamentului incriminat şi se recomandă administrarea medicaţiei imunosupresoare (corticoizi) în mod selectiv [13], la pacienţii spitalizaţi cu risc, după următorul algoritm [4]:

- în NIA care necesită hemodializă acută se asociază corticoizi;
- în NIA care nu necesită hemodializă se urmăreşte evoluţia bolii în primele 10 zile de la descoperirea retenţiei azotate:
  - dacă retenţia azotată creşte se administrează corticoizi;
  - dacă retenţia azotată diminuă nu este necesară asocierea corticoterapiei.

Se utilizează prednison - 1mg/kgcorp/zi - timp de 4 săptămâni [2], cu reducerea treptată a dozei în 3-6 luni [4]. Este contraindicată iniţierea corticoterapiei dacă puncţia biopsie renală relevă prezenţa fibrozei interstiţiale sau după 14 zile de la descoperirea IRA (probabilitate ridicată de apariţie a fibrozei interstiţiale) [2].

## Nefropatii interstițiale cronice

### *Definiție:*

Nefropatiile interstiţiale cronice (NIC) reprezintă un grup heterogen de boli renale cronice caracterizate clinic prin manifestări de insuficienţă tubulară, histologic prin leziuni de fibroză interstiţială, atrofie tubulară, infiltrat cu limfocite, care determină de obicei declinul progresiv al funcţiilor renale.

## *Clasificarea etiologică a NIC (după Gluhovschi modificat)*[14]

- ☐ **medicamentoasă**
  - analgezice
  - AINS
  - inhibitori de calcineurină (ciclosporina, tacrolimus)
  - carbonat de litiu
  - cisplatin
  - derivaţi de nitrozuree
- ☐ **toxine exogene:**
  - metale grele – cadmiu, plumb
  - ierburi chinezeşti (acid aristolochic)
- ☐ **infecţii**
  - pielonefrita cronică
  - tuberculoza
  - fungi, virusuri (HIV)
- ☐ **anomalii metabolice**
  - nefropatia uratică,
  - nefropatia oxalică
  - nefropatia hipopotasemică
  - nefropatia hipercalcemică
  - cistinoza
- ☐ **boli ereditare**
  - sindrom Alport [1]
  - boala chistică medulară renală
  - polichistoza renală
- ☐ **boli imune**
  - LES
  - crioglobulinemia [1]
  - sindrom Sjogren
  - granulomatoza Wegener
  - vasculite
- ☐ **factori obstructivi:**
  - refluxul vezico-ureteral (nefropatia de reflux)
  - boli hematologice (leucemii, limfoame, mielom multiplu)
  - cauze diverse:

- nefropatia endemică balcanică
- rejet cronic de grefă renală
- sarcoidoza
- nefroangioscleroza hipertensivă [1]

## Diagnosticul NIC [4]

Date clinice:

- nicturie, poliurie (scăderea capacităţii de concentrare a urinii)
- TA de obicei normală (pierdere de sare)

Date paraclinice:

- proteinurie sub 2 g/zi de origine tubulară (marker $\beta_2$ – microglobulina)
- izostenurie, glicozurie cu glicemie normală [1]
- deteriorarea lentă a funcţiei renale
- rinichi mici simetrici la ecografie (excepţie - nefropatia de reflux şi pielonefrita cronică)

## Forme etiologice de NIC

### *A. Nefropatia interstiţială cronică indusă de medicamente*

### *Nefropatia analgezică*

***Definitie.*** Nefropatia analgezică (NA) este o nefropatie interstiţială cronică consecutivă unui consum excesiv şi prelungit de analgezice asociată frecvent cu necroză papilară.

***Etiologie***

Analgezicele non-narcotice (aspirina, fenacetina, acetaminofen, paracetamol etc) sunt printre cele mai utilizate medicamente pe plan mondial. Fenacetina este substanţa analgezică incriminată în principal în producerea NA. Acţiunea sa toxică se realizează prin metabolitul său principal, acetaminofenul.

Subiecţii cu risc crescut de NA sunt[3]: de sex feminin, peste 30 de ani, cu situaţie economică precară, cu cefalee şi tulburări psihice care determină consumul abuziv de analgezice. Studii clinice şi epidemiologice au arătat legătura de tip doză - efect, abuzul de analgezice cu risc de apariţie a NA fiind definit de [2]:

- administrare zilnică (peste 100 mg/zi [3]),
- cel puţin 5 ani,
- cantitatea totală între 2 şi 7 kg de analgezice.

Afectarea renală din NA cuprinde următoarele forme clinice [1, 2].

- nefropatie interstiţială cronică cu evoluţie lent progresivă spre boala cronică de rinichi (BCR)
- necroza papilară
- carcinom uroepitelial cu celule de tranziţie (10% din NA confirmate) [4]
- stenoza ateromatoasă a arterei renale.

***Epidemiologie***

Prevalenţa NA este variabilă geografic, fiind responsabilă de 1% din cazurile de BCR în stadiul 5 în SUA, 3% în Europa şi 9% în Australia [2]. Frecvenţa NA este mai mare la pacienţii cu combinaţii de analgezice, efectul nefrotoxic fiind aditiv [3]. Interzicerea vânzărilor de medicamente fără prescriptie medicală a condus la scăderea cazurilor noi de NA.

***Fiziopatologie***

Fenacetina se concentrează în medulara renală, în special la nivelul papilei, prin mecanism de contracurent şi inhibă sinteza de prostaglandine vasodilatatoare cu ischemie medulară. Leziunile celulelor interstitiale şi ale matricei medulare sunt determinate de metaboliţii reactivi ai acetaminofefenului. Radicalii liberi rezultaţi reacţionează cu oxigenul şi generează superoxid care determină peroxidare lipidică şi proteoliză şi în final moarte celulară [14].

Acetaminofenul inhibă direct ribonucleotid reductaza care reduce creşterea celulară prin stoparea replicarii ADN. Aceste efecte genotoxice ale acetaminofenului pot contribui la dezvoltarea tumorilor de uroepiteliu care acompaniaza NA. Mecanismul imun nu a fost demonstrat în producerea NA.

***Diagnosticul NA***

***Manifestările renale:***

- în stadiile iniţiale ale bolii apar nicturie, poliurie
- piurie sterilă
- colică renală cu hematurie macroscopică (eliminare de sfacele necrotice în necroza papilară sau fragmente de carcinom de uroteliu)
- tardiv manifestări ale BCR.
- examen de urină: leucociturie, proteinurie, hematurie microscopică sau macroscopică.
- în ser: anemie severă, creşterea produşilor de retenţie azotată când se instalează BCR.

▪ radiografia renală simplă: rinichi de dimensiuni reduse, cu contur boselat;calcificări parenchimatoase; imagine inelară în necroza papilară;

▪ ecografie renală sau TC renală (fără substanţă de contrast) evidenţiază: rinichi de dimensiuni reduse, inegali, cu contur boselat, calcificări papilare.

***Manifestări extrarenale:***

▪ manifestări generale: cefalee, dureri articulare, dureri osoase

▪ nervozitate, depresie; uneori prezintă un profil psihiatric, devenind dependenţi de analgezice;

▪ anemie (feriprivă prin pierderi cronice digestive, hemoliză, deficit de eritropoetină în cazul dezvoltării BCR)

▪ manifestări digestive: gastrită erozivă, ulcer gastric sau duodenal, hemoragii digestive superioare

▪ asocierea cu manifestări de ateroscleroză accelerată (mecanism incert).

NA face parte împreună cu manifestările extrarenale descrise mai sus din "sindromul la analgezice".

***Diagnostic pozitiv*** [2, 14]

- anamneza: consum a peste 2 kg de analgetice (fenacetina);
- anemie severă discordantă cu gradul BCR;
- BCR de etiologie incertă;
- episoade de necroză papilară (colici renale şi hematurie);
- calcificări medulare / papilare.

***Evoluţie*** lent progresivă spre BCR. Stoparea (auto)administrării analgezicelor permite stabilizarea funcţiei renale. Riscul de apariţie al tumorilor de uroteliu impune monitorizarea imagistică renală, iar apariţia unui episod de hematurie macroscopică necesită efectuarea cistoscopiei [4].

***Profilaxie:***

- utilizarea pe perioade cât mai scurte de timp a analgezicelor conţinând un singur component terapeutic la pacienţii cu nefropatii cronice cunoscute.

***Tratament:***

- oprirea ingestiei de analgezice
- hidratare pentru menţinerea unei diureze de 1500-2000 ml/zi (reduce concentraţia analgezicului în medulara renală) [1]
- simptomatic: antispastice în colica renală
- corecţia anemiei - eritropoetina umană recombinată, transfuzii de masă eritrocitară
- tratament de substituţie a funcţiilor renale în stadiul 5 al BCR;
- extirparea chirurgicală a tumorilor de uroteliu.

### *Nefropatia interstiţiala cronică indusă de litiu*

Afectarea renală la pacienţii cu psihoze maniaco-depresive trataţi cu carbonat de litiu pe perioade lungi de timp se traduce prin nefropatie interstiţială cronică, diabet insipid nefrogenic (poliurie şi polidipsie), acidoză tubulară renală cu evoluţie lent progresivă spre BCR în 10-15 ani în 15% din cazuri[1, 2]. Pentru prevenţia nefropatiei este necesară administrarea celei mai reduse doze care controlează psihoza, cu monitorizarea anuală a creatininei serice [4].

### *Nefropatia interstiţială cronică indusă de citostatice*

Principalele citostatice care determină NIC prin efect nefrotoxic dependent de doză şi de durata tratamentului sunt cisplatina, derivaţii de nitrozuree, metotrexatul, alfa şi gama interferonul.

*Cisplatina* este un citostatic folosit în tratamentul neoplasmului pulmonar, renal sau de prostată, excretat preponderent pe cale renală, cu afectarea segmentului S3 al tubului proximal, unde produce necroză tubulară şi fibroză interstiţială. Poate produce IRA, NIC, hipomagneziemie. Efectele nefrotoxice pot fi prevenite sau diminuate prin hiperhidratare şi infuzia lentă a citostaticului [1, 3].

*Derivaţii de nitrozuree* (semustine, lomustine, carmustine, streptozocina) sunt agenţi alkilanţi folosiţi în tratamentul tumorilor solide, care determină proteinurie, fosfaturie şi sindrom Fanconi după câţiva ani de la administrare [3].

*Metotrexatul* este un antimetabolit care precipită în tubul distal la doze de peste 200 mg/m$^2$, la pH urinar acid, cu apariţia IRA. Leziunile renale pot fi prevenite prin hidratare, reducerea dozelor de metotrexat, alcalinizarea urinii şi asocierea de acid folic [3].

*Alfa şi gama interferonul* determină necroză tubulară parcelară şi IRA reversibilă.

### *Nefropatia interstiţială cronică indusă de AINS*

AINS produc mai frecvent NIA, leziunile de NIC fiind consecinţa cronicizării NIA. Manifestările clinice şi leziunile histologice sunt similare celor induse de analgezice, însă în NIC secundare ingestiei cronice de AINS apar retenţia de apă şi sodiu (edeme) şi HTA (frecventă) severă.

### *B. Nefropatia interstiţială cronică indusă de metale grele [1, 3]*

*Cadmiul (Cd)* determină intoxicaţie cronică cu caracter profesional, cu latenţă clinică de ordinul anilor, fiind expuşi lucrătorii din industria sticlei, aliajelor, coloranţilor, electrotehnică, materiale plastice. Cadmiul pătrunde în organism în principal pe cale respiratorie şi în cantitate redusă prin tractul gastrointestinal. Cd inhalat produce boală pulmonară obstructivă cronică.

Nefropatia cronică indusă de Cd datorită stocării sale în tubul contort proximal evoluează cu insuficienţă tubulară proximală (proteinurie şi calciurie persistente). Manifestările clinice sunt reprezentate de colici renale (cauzate de litiaza renală), dureri osoase, osteoporoză, osteomalacie, fracturi osoase.

*Plumbul (Pb)* produce o intoxicaţie cronică profesională (tipografii, industria minieră, a vopselelor, rafinării) sau neprofesională (băuturi spirtoase produse artizanal în gospodărie). Calea de pătrundere a Pb în organism poate fi pulmonară, digestivă sau cutanată.

Clinic se manifestă tardiv, pacienţii fiind depistaţi în diverse stadii ale BCR. Expunerea cronică la plumb trebuie suspicionată în cazul descoperirii la un pacient cu BCR a unei asocieri clinice caracteristice: insuficienţă tubulară proximală (proteinurie de origine tubulară, predominant $\beta_2$ microglobulină), HTA şi gută. Diagnosticul de intoxicaţie cronică cu Pb se susţine pe: măsurarea conţinutului de Pb al osului prin biopsie osoasă sau fluorescenţă cu raze X.

### *C. Nefropatia interstiţială cronică indusă de ierburi chinezeşti*

Consumul cronic de ceaiuri preparate din ierburi chinezeşti folosite pentru scăderea în greutate se poate asocia cu apariţia leziunilor de nefropatie interstiţială cronică, la anumite persoane cu susceptibilitate individuală. Nefrotoxina incriminată este acidul aristolohic, cu efect dependent de doză[2].

Manifestările clinice sunt cele ale NIC: proteinurie redusă sau absentă, presiune arterială normală, reducerea progresivă a ratei de filtrare glomerulară. De notat asocierea frecventă cu tumori de uroteliu. La pacienţii cu NIC indusă de ierburi chinezeşti şi BCR în stadiul 5 propuşi pentru transplant renal se indică nefrectomia bilaterală pentru reducerea riscului de malignizare [4].

### *D. Nefropatii interstiţiale cronice de cauze metabolice*

Cele mai importante leziuni renale interstiţiale cronice secundare unor anomalii metabolice sunt cele induse de hiperuricemie (nefropatia urică), hiperoxalemie (nefropatia oxalică), hipopotasemie (nefropatia hipopotasemică) şi hipercalcemie (nefropatia hipercalcemică).

#### *Nefropatia urică*

Reprezintă afectarea renală produsă în cadrul tulburărilor metabolismului acidului uric, consecutivă supraproducţiei şi eliminării urinare crescute de acid uric. Se descriu următoarele forme de nefropatie urică: nefropatia urică acută, nefropatia urică cronică şi litiaza renală urică.

***Nefropatia urică acută*** apare în stările de hiperuricemie acută (creşteri rapide ale uricemiei la valori foarte mari între 20 şi 50 mg%) cu excreţie urinară crescută de acid uric. Cristale de acid uric precipită şi produc obstrucţia tubilor colectori renali cu IRA.

***Etiologie.*** Cel mai frecvent este sindromul de liza tumorală din hemopatiile maligne (limfoame, leucemii) tratate cu citostatice care determină o supraproducţie de acid uric prin degradarea acizilor nucleici tumorali. Alte situaţii clinice care pot duce la apariţia nefropatiei urice acute sunt: şocul termic, exerciţiile fizice excesive, status epilepticus [1, 3, 15].

***Tabloul clinico-biologic*** este dominat de IRA.

Nefropatia urică acută trebuie suspectată în situaţiile clinice menţionate, dacă apar următoarele manifestări:

- clinice:
  - oligurie sau anurie
  - rareori dureri lombare sau chiar colici renale
- biologice:
  - creşterea creatininei serice
  - creşterea marcată a acidului uric (20-50 mg%) în ser
  - cristale de acid uric în sedimentul urinar
  - raport acid uric urinar/creatinină urinară >1 (sugerează că acidul uric este cauza IRA)

***Prevenţie:***

- menţinerea unui flux urinar crescut prin hidratare per os sau iv (3000ml /zi)

- alcalinizarea urinii cu bicarbonat de sodiu oral (1g/6 ore) sau iv.
- Allopurinol 600 mg/zi; în cazul reducerii RFG se scade doza cu câte 100 mg pentru fiecare 30 ml/min reducere a RFG.

***Tratament:***

- hemodializă în formele severe de IRA anurică sau oligurică în care nu se reia diureza.

***Nefropatia urică cronică (nefropatie gutoasă)*** reprezintă o nefropatie cronică indusă de hiperuricemia de lungă durată, cu două forme clinico-anatomice: nefropatia interstiţială cronică urică şi litiaza urică [3].

***Patogenie.*** Leziunile apar preponderent la nivelul tubilor distali, unde pH-ul este acid[3]. Cristalele de urat precipită în lumenul tubular şi în interstiţiu (în medulară şi corticală). În lumenul tubilor determină obstrucţie tubulară, dilataţie în amonte şi atrofie tubulară. În interstiţiul renal alcalin cristalele ajung prin extruzie din lumenul tubular, precipită sub formă de urat monosodic şi declanşează o reacţie inflamatorie secundară cu mononucleare cu apariţia fibrozei interstiţiale, atrofie tubulară şi reducerea lentă a RFG cu instalarea BCR [3, 14].

***Tabloul clinic*** este de obicei dominat de manifestările artropatiei gutoase cronice: dureri, tumefacţie, redoare articulară, care prinde relativ simetric articulaţii mari (cot, pumn, genunchi, gleznă) şi mici (interfalangiene) periferice. Se asociază frecvent tofii gutoşi, concreţiuni uratice la nivelul pielii, dispuşi periarticular şi la nivelul pavilionului urechii.

Pacienţii cu gută asociază frecvent şi alte boli metabolice: obezitate, diabet zaharat. În cazul asocierii litiazei renale urice pacientul poate prezenta episode de colici renale. HTA este prezentă la 15-20% din cazuri.

Nefropatia interstiţială cronică urică nu prezintă manifestări clinice renale sau acestea sunt reduse [15]. Biologic în sumarul de urină apar: proteinurie moderată sub 2 g/zi, leucociturie, hematurie microscopică, cristale de acid uric, iar în sânge retenţia azotată creşte lent, cu reducerea progresiva a ratei de filtrare glomerulară şi instalarea BCR [3, 14].

***Ecografia renală*** relevă rinichi de dimensiuni reduse şi eventual prezenţa litiazei asociate.

***Tratamentul*** constă în:

- regim alimentar sărac în purine (fără viscere, vânat, ciocolată, ceai, băuturi alcoolice),
- aport lichidian ridicat pentru menţinerea diurezei peste 2000ml/zi,

▪ aport de sare dacă nu există contraindicaţii (deshidratarea creşte concentraţia acidului uric seric),

▪ consum zilnic de citrice (lămâi), deoarece creşterea citratului urinar măreşte gradul de solubilitate al acidului uric,

▪ alcalinizarea urinii cu bicarbonat de sodiu,

▪ administrarea de medicamente uricozurice (Allopurinol 200-300 mg/zi 14 zile, cu reducerea dozei la 100mg/zi).

▪ la pacienţii care asociază HTA se va administra Losartan (Cozaar, Talosan) 50-100mg/zi cu efect antihipertensiv şi uricozuric.

*Nefropatia oxalică*

Acidul oxalic din organism provine din absorbţie intestinală şi sinteza de novo, fiind filtrat glomerular în totalitate. Hiperoxaluria provine din creşterea absorbţiei intestinale, fie din creşterea sintezei de novo.

***Etiologie.*** Hiperoxaluriile primare (tip 1 şi tip 2) sunt boli ereditare transmise autosomal recesiv caracterizate prin deficitul unor enzime hepatice (tip 1 prin deficit de 2-oxoglutarat glyoxalat carbaligaza; tip 2 prin deficit de D-gliceric dehidrogenaza) implicate în sinteza acidului oxalic.

Hiperoxaluriile secundare provin din [1, 3]:

- aport crescut de produşi care se metabolizează în oxalaţi: acid ascorbic, xylitol din guma de mestecat, etilen glicol (antigel) ingerat accidental sau în scop de suicid;
- absorbţia intestinală crescută a oxalaţilor din dietă (rezecţie de intestin subţire, boli inflamatorii intestinale).

Cristalele de oxalat de calciu se depun în sistemul de conducere cardiac, interstiţiul renal, articulaţii, oase, pereţii vasculari.

***Clinic*** în hiperoxaluriile primare apar manifestările litiazei renale (colici renale, hematurie) cu debut precoce înaintea vârstei de 6 ani, cu nefrocalcinoză, scăderea progresivă a RFG şi deces înainte de 20 de ani. Se asociază afectare extrarenală: artrită pseudogutoasă, cardiomiopatie, calcinoză vasculară.

***Tratamentul*** constă în dietă săracă în oxalaţi, diuretice tiazidice (hidroclorotiazida) pentru scăderea absorbţiei intestinale. În hiperoxaluriile primare transplantul combinat de rinichi şi ficat prelungeşte supravieţuirea.

*Nefropatia hipercalcemică*

***Definiţie:*** Nefropatia hipercalcemică reprezintă ansamblul tulburărilor morfo-funcţionale consecutive hipercalcemiei.

***Etiologia*** hipercalcemiei (după Gluhovschi modificat) [15]:

1. Distrucţie osoasă exagerată:

A. Hiperparatiroidism

- primar (adenom sau carcinom paratiroidian)
- secundar (boală cronică de rinichi)

B. Tumori maligne

- solide: cancer pulmonar, renal, pancreatic, ovarian, hepatic
- hemopatii maligne: mielomul multiplu, limfoame, leucemii (secretă factor stimulant al activităţii osteoclastice)

C. Hipertiroidie (rar)

D. Imobilizare (rar)

2. Absorbţie intestinală crescută a calciului:

A. Aport crescut de calciu

- sindrom lapte - alcaline

B. Activitate crescută a vitaminei D

- administrare excesivă de vitamină D
- granulomatoze (fungice, tuberculoză, lepra, sarcoidoza)
- idiopatică

3. Alte cauze:

- osteoporoza rapid progresivă a copilului
- hipercalcemia hipocalciurică familială
- medicamente (diuretice, xantine, estrogeni)

***Patogenie.*** Hipercalcemia cronică se însoţeşte de eliminare crescută de calciu în urină care determină modificări funcţionale şi consecutiv structurale renale. Funcţional se reduce filtratul glomerular (prin vasoconstricţia arteriolei precapilare glomerulare şi reducerea volumului circulant prin vărsături) şi scade capacitatea de concentrare a urinii, care determină o poliurie importantă, iar structural apar modificări tubulare [3, 14].

Eliminarea urinară crescută de calciu poate duce la depunerea sa în interstiţiu (nefrocalcinoză) sau la litiază renală.

Depozitele de calciu din zona tubulointerstiţială apar iniţial în medulară în jurul ansei Henle şi a tubilor colectori, cu necroza sau atrofia celulelor tubulare şi ulterior în jurul tubului proximal şi în spaţiul interstiţial (nefrocalcinoză). Secundar

afectării tubulointerstiţiale apare un infiltrat inflamator cu mononucleare, care este urmat de fibroză interstiţială [15].

***Tablou clinico-biologic***

Nefropatia hipercalcemică poate îmbrăca forme de prezentare variate de la lipsa simptomatologiei, la crize acute hipercalcemice sau nefropatie interstiţială cronică[15]. Se adaugă manifestările clinico-biologice ale bolii de bază.

Crizele acute de hipercalcemie se însoţesc de poliurie care duce la deshidratare şi IRA reversibilă. Nefropatia interstiţială cronică se manifestă clinic precoce prin poliurie şi nicturie (prin scăderea capacităţii de concentrare a urinii la nivel tubular), iar tardiv prin manifestările clinice ale bolii cronice de rinichi. Se pot asocia manifestările litiazei renale (colici renale, hematurie).

Biologic se remarcă:

- hipercalcemia (calciu seric > 10 mg/dl). În cazul BCR în stadiu avansat cu hiperfosfatemie se poate observa normalizarea calcemiei în ciuda prezenţei calcificărilor renale.
- proteinuria este absentă sau discretă, sub 0,5 g/zi. În cazul asocierii infecţiei urinare apar: leucociturie, cilindri leucocitari, bacteriurie semnificativă.

***Explorarea imagistică.*** Radiografia abdominală simplă, ecografia şi tomografia computerizată renală demonstrează nefrocalcinoza şi eventual prezenţa litiazei renale [1].

Hipercalcemia produce şi manifestări extrarenale [3]:

- neurologice - depresie, stupor, comă
- musculare.- oboseală, astenie
- cardiace - aritmii, hipertensiune arterială
- digestive -greaţă, vărsături, constipaţie

***Diagnosticul pozitiv*** se susţine pe baza prezenţei modificărilor renale (poliurie, nicturie, depozite de calciu renale vizualizate imagistic) în contextul unei boli asociate cu hipercalcemie.

***Prognosticul*** funcţional renal depinde de severitatea leziunilor renale. IRA în contextul hipercalcemiei acute are de obicei o evoluţie favorabilă. Evoluţia este nefavorabilă după apariţia BCR în cazul asocierii litiazei renale, infecţiei şi HTA.

***Tratament***

a. etiologic al bolii de bază:
   - paratiroidectomie în hiperparatiroidism
   - citostatice în tumori solide sau hemopatii maligne
   - mobilizare precoce

- excluderea medicaţiei care induce hipercalcemie la pacienţii la risc.

b. corectarea hipercalcemiei:
   - dietă săracă în calciu (se exclud brânzeturile, laptele)
   - hidratare 2000 -3000 ml soluţie fiziologică 0,9%
   - diuretice de ansă (furosemid) blochează reabsorbţia calciului în ansa Henle
   - bifosfonaţi (scad absorbţia intestinală de calciu)
   - hemodializa cu dializant lipsit de calciu pentru cazurile severe.

## *Nefropatia hipopotasemică*

***Definiţie.*** Reprezintă ansamblul tulburărilor funcţionale şi morfologice tubulo-interstitiale induse de scăderea potasiului seric sub 3mEq/l. Perioada minimă de hipopotasemie necesară pentru apariţia nefropatiei este de 6 luni [3].

***Etiologie.*** Hipopotasemia apare mai frecvent datorită pierderilor exagerate de potasiu pe cale renală (hiperkaliurie) sau gastrointestinală şi mai rar prin aport alimentar redus de $K^+$:

A. Nefropatii asociate cu hiperkaliurie [15, 16]:
   - pielonefrita cronică cu implantare digestiva a ureterelor
   - IRA în faza poliurică
   - acidoza tubulară distală (tip I)
   - acidoza tubulară proximală (tip II).

B. Hiperkaliuria de cauză extrarenală [16]:
   - hiperaldosteronismul primar (sindrom Conn)
   - hiperaldosteronismul secundar:
     - cu HTA (HTA malignă, stenoza de arteră renală, contraceptive orale, tumori secretante de renină)
     - fără HTA (ciroza hepatică, sindrom nefrotic, insuficienţa cardiacă, sindrom Barter, sindrom Gittelman, sindromul Cushing, corticoterapie prelungită)
   - diabetul zaharat
   - medicamente (diuretice tiazidice sau de ansă, carbenicilina, cisplatin, gentamicina, amfotericina B)

C. Hipokaliemia prin pierderi digestive [15, 16]:

vărsături repetate (stenoza pilorică)

- diaree cronică

- fistule digestive
- abuzul de laxative
- abuzul de clisme.

D. Aport dietetic redus de potasiu [16]

Cele mai frecvente cauze de hipokalemie sunt abuzul de diuretice la tinere şi de laxative la vârstnice [3].

***Tabloul clinico-biologic*** cuprinde simptome şi semne renale şi extrarenale de hipopotasemie.

▪ Manifestări extrarenale [15]:
- astenie fizică
- inapetenţă, greaţă, vărsături, ileus paralitic
- hipotonie musculară
- hipotensiune arterială, tulburări de ritm cardiac

▪ Manifestări renale [3, 15]:
- iniţial poliurie, polidipsie (pierderea capacităţii de concentrare a urinii)
- tardiv, reducerea progresivă a diurezei (prin scăderea RFG).
- HTA apare rar.

▪ Explorări de laborator:
- $K^+$ seric este scăzut, sub 3,5mEg/l
- bicarbonatul seric > 30mEq/l (alcaloză metabolică hipopotasemică)
- examen sumar de urină necaracteristic.

***Electrocardiograma*** relevă semne de hipopotasemie:
- extrasistole, interval QT alungit, unda T aplatizată,
- segment ST subdenivelat, apariţia undei U.

***Tratament***:

▪ etiologic (înlăturarea cauzei hipopotasemiei) [15]:
- stoparea administrării diureticelor, laxativelor, corticoterapiei
- antibiotic conform antibiogramei în pielonefrita cronică
- cura chirurgicală a tumorii în sindromul Conn

▪ corectarea deficitului de potasiu [16]:
  - dacă $K^+$ seric este între 3,5 şi 3mEq/l: dietă bogată în potasiu, în principal legume (cartofi) şi fructe (banane)
  - dacă $K^+$ seric este sub 3mEq/l şi există toleranţă digestivă:
    - săruri de K pe cale orală: 20 - 40mEq de $K^+$ de 2 – 4 ori/zi (2 – 6g KCl);
    - săruri de Mg - 2ml (1g) de $MgSO_4$ 50% dacă Mg seric sub 1mEq/l

- la $K^+$ seric sub 3mEq/l asociat cu aritmii cardiace sau intoleranţă digestivă se administrează în perfuzie endovenoasă KCl 100mEq/zi în 1000ml ser fiziologic cu monitorizarea $K^+$ seric şi electrocardiogramă.
- diuretice care economisesc potasiul (antialdosteronice): Spironolactonă 25-50mg la 6 ore la pacienţi cu hipopotasemie indusă de hiperaldosteronismul secundar din ciroza hepatică, insuficienţa cardiacă sau sindrom nefrotic.

### *E. Nefropatia endemică balcanică*

***Definiţie.*** Nefropatia endemică balcanică (NEB) este afecţiune renală cronică tubulointerstiţială de cauză necunoscută, care afectează anumite familii din localităţi situate pe ambele maluri ale Dunării în: România, Serbia, Bosnia, Croaţia, şi Bulgaria [14].

***Epidemiologie***

Caracterele definitorii ale NEB:

- vârsta pacienţilor este de obicei peste 30 de ani [4]
- provin din zone rurale, se ocupă cu agricultura [14]
- satele afectate de NEB alternează cu cele în care nu sunt cazuri de NEB [3]
- în aceeaşi sat sunt familii cu NEB şi familii sănătoase [3, 15]
- afectează mai mulţi membrii ai unei familii (caracter familial) [3, 14, 15]
- în România focarul principal de NEB se afla în apropierea oraşului Drobeta Turnu Severin (maximum la Ergheviţa şi în satele vecine)
- locuiesc într-o zonă endemică minimum 15- 20 de ani (cei născuţi în satele din zona de NEB sau cei nou veniţi în zonă) [14]
- prevalenţa NEB în zonele endemice între 0,5 şi 4,4 % [14]
- incidenţa NEB scade prin migrarea populaţiei spre zone neafectate.

***Etiologia*** bolii nu este cunoscută până în prezent. Sunt incriminaţi unii factori toxici din mediu la subiecţi cu predispoziţie genetică.

Dintre factorii potenţiali toxici zonali sunt citaţi [14]:

- acidul aristolochic - un alcaloid nefrotoxic şi cu proprietăţi mutagene (favorizând tumorile de uroteliu) extras din planta Aristolochia, întâlnită în zonele endemice;

- Ochratoxina este o micotoxină nefrotoxică care contaminează alimentele din zonele cu NEB;

- hidrocarburile aromatice policiclice din cărbune contaminează apa potabilă în focarele de NEB;

- metalele grele (plumb, seleniu, siliciu);

- radiaţii ionizante.

Factorii genetici implicaţi în susceptibilitatea pentru NEB sunt unele gene situate la nivelul cromozomului 3.

***Diagnosticul NEB*** [3, 14]

▪ subiecţi de peste de 30 de ani rezidenţi într-o zonă endemică peste 20 de ani

▪ debut insidios cu astenie fizică, scădere în greutate,

▪ în perioada de stare apar manifestările bolii cronice de rinichi:

- paloare teroasă (semnifică anemie severă)

- anemie severă dar bine tolerată (mai severă decât gradul BCR)

- lipsesc edemele şi HTA (caractere negative ale NEB)

- proteinurie tubulară sub 1 g/zi (în special $\beta_2$ microglobulină)

- sediment urinar sărac (rare hematii şi leucocite); hematuria poate indica asocierea unei tumori de uroteliu

- poliurie, nicturie (reducerea capacităţii de concentrare a urinii în tubi)

- creşterea ureei şi creatininei serice

▪ ecografia renală evidenţiază: rinichi subdimensionaţi, cu contur relativ regulat, ecogenitate crescută a parenchimului în stadii avansate ale BCR;

▪ puncţia biopsie renală este utilă uneori pentru diagnosticul diferenţial: la microscopie optică apar leziuni de NIC (fibroză interstiţială, atrofie tubulară, infiltrat inflamator sărac), hialinoză glomerulară şi vasculară; nu se recomandă la pacienţi cu istoric familial pozitiv sau tablou clinic caracteristic;

▪ examen morfopatologic: la necropsie se constată rinichi mult micşoraţi de volum, cu suprafaţa regulată (cei mai mici din patologia nefrologică).

***Evoluţia*** este lent progresivă, iniţial asimptomatică timp de 10 -15 ani, ulterior se dezvoltă BCR.

***Complicaţii***

- tumori de uroteliu (la nivelul pelvisului renal, ureterelor sau vezicii urinare).

- BCR

***Prognosticul*** este nefavorabil datorită riscului de dezvoltare a tumorilor de uroteliu. Depistarea NEB la persoane cu risc se realizează prin dozarea $\beta_2$ microglobulinei şi a N-acetylglucozaminidazei. Se impune efectuarea anuală a examenului sumar de urină (urmărirea prezenţei hematiilor în sedimentul urinar).

***Profilaxie:*** părăsirea zonei endemice.

***Tratament*** nespecific:

▪ corecţia factorilor de progresie a BCR în stadiile predialitice:

- eritropoetină umană recombinată în stadiile 4 şi 5 ale BCR pentru corectarea anemiei
- medicamente antihipertensive
- medicamente antiinfecţiose dacă se asociază ITU
- evitarea drogurilor nefrotoxice

▪ terapia de substituţie a funcţiilor renale (hemodializă sau dializa peritoneală sau transplant renal) bine tolerată în stadiul 5 al BCR.

▪ terapie urologică a tumorilor uroteliale.

### *F. Nefropatia de reflux (NR)*

***Definiţie***. Nefropatia ascendentă (de reflux) este definită prin prezenţa uni- sau bilaterală de cicatrici focale renale induse de refluxul vezico-ureteral (RVU) sever [2, 17].

***Epidemiologie***

La copii:

- frecvenţa RVU diferă în funcţie de vârstă şi sex (sub 1 an - 70% predominant băieţi; la 5 ani - 25% au RVU - predominant fetiţe; 12 ani – 15%) [18];
- RVU se poate remite spontan la 2 ani;
- 30% dintre copii cu BCR în stadiul 5, au ca boala renală de bază nefropatia de reflux [19].

La adulţi:

- 10% din femeile cu infecţii urinare au RVU [2];
- 10% dintre adulţii cu BCR în stadiul 5 au ca boala renală de bază nefropatia de reflux [19].

***Etiopatogenie***

În mod fiziologic urina ajunge din rinichi în vezica urinară datorită presiunii de filtrare glomerulară, peristalticii ureterale şi sarcinii gravitaţionale [4]. Refluarea urinii din vezica urinară în ureter (uni- sau bilateral) datorită incompetenţei joncţiunii vezico-ureterale defineşte RVU.

Clasificarea etiologică a refluxului vezico-ureteral [17,18]:

▪ RVU primar se datorează unei anomalii anatomice congenitale a joncţiunii uretero-vezicale; apare mai frecvent în copilărie (90%), rar la adult, pe ureter morfologic normal sau patologic (megaureter, ureter dublu etc);

▪ RVU secundar apare datorită unei anomalii anatomice dobândite a joncţiunii uretero-vezicale: vezica neurologică, radioterapia vezicii urinare, valve uretrale posterioare, reflux iatrogen (după meatotomie, după ureteroscopie, după sondaj ureteral).

Patogenia NR este multifactorială [17], cel mai important factor fiind severitatea RVU. Factorii implicaţi sunt:

- factori genetici
  - agregarea familială a RVU şi NR
  - mutaţia genei candidat PAX2 implicată în diferenţierea mezenchimului nefrogenic [18]
- factori anatomici - incompetenţa joncţiunii vezico-ureterale (RVU primar) prin ectopia laterală a orificiului ureteral şi scurtarea segmentului submucos al ureterului
- factori infecţioşi - refluarea urinii infectate în rinichi
- factori urodinamici: creşterea presiunii intravezicale şi disfuncţia detrusorului

***Tablou clinic***

▪ copii cu NR pot fi asimptomatici sau pot prezenta simptome şi semne clinice de infecţie urinară, variabile în funcţie de vârsta copilului [18]:

- sub 3 ani predomină semnele generale: febră, tulburări digestive (anorexie, vărsături, diaree), hipotrofie staturo-ponderală
- peşte 3 ani predomină semnele urinare: disurie, piurie, enurezis nocturn, febră (în cazul unui episod de pielonefrită acută)
- copii mari şi adolescenţi: HTA, dureri lombare când vezica urinară este plină, accentuate la începutul micţiunii

▪ la adult apar [2]:

- infecţii urinare favorizate de sarcină
- proteinuria (semn de glomerulosclerozăsegmentară) se accentuează cu reducerea RFG
- HTA de obicei uşoară, asociată proteinuriei, este rară în primii 5 ani de viaţă
- reducerea progresivă a ratei filtrării glomerulare (BCR – prin glomerulosclerozăasociată cu leziuni tubulointerstiţiale)
- litiaza renală (în special în infecţiile urinare cu Proteus).

*Explorare paraclinică*:

**1) depistarea RVU**

**Cistoureterografia micţională** permite clasificarea severităţii RVU:

- **gradul I** - se opacifiază doar ureterul
- **gradul II** – opacifierea ureterului, bazinetului şi calicelor, fără dilataţie
- **gradul III** – dilataţia uşoară/moderată a ureterului şi uşoară dilataţie a bazinetului
- **gradul IV** - dilataţia moderată a ureterului şi moderată dilataţie a bazinetului;
- **gradul V** - dilataţia importantă a ureterului, bazinetului şi calicelor.

**Ecografia renală** permite evidenţierea dilataţiei bazinetului şi a calicelor.

**2) depistarea NR**

**Urografia intravenoasă** permite aprecierea prezenţei cicatricilor la nivelul corticalei renale, sechele ale episoadelor recurente de pielonefrită acută ascendentă [18, 20].

- arii de subţiere a corticalei (unice sau multifocale, uni- sau bilaterale), în special la polii renali;
- calice deformate, care din concave devin aplatizate („calice în măciucă”);
- reducerea dimensiunilor renale în contrast cu rinichiul contralateral (normal sau hipertrofiat compensator).

**Ecografia renală** este mai puţin specifică în precizarea modificărilor de NR:

- reducerea indicelui parenchimatos şi conturul neregulat reflectă cicatricile renale
- creşterea ecogenităţii parenchimului şi diminuarea diferenţierii cortico-medulare sunt nespecifice (fibrozătubulară, inflamaţie interstiţială, glomerulosclerozăsau reflux intrarenal cu displazie)

**Scintigrafia renală cu DMSA** detectează arii de inflamaţie acută cât şi zone cicatriciale focale la nivelul corticalei renale [20]. Cicatricile renale apar ca zone cu defect de fixare (lacune, ancose), de obicei la polii renali, care înterup conturul renal fixant. Alte modificări scintigrafice în NR sunt: hipotrofia renală difuză, reducerea funcţiei unui rinichi (o diferenţă de peste 10% între cei doi rinchi fiind patologică).

***Factori de prognostic nefavorabil*:**

- prezenţa proteinuriei
- asocierea bolii cronice de rinichi

**Screening pentru RVU la:**

▪ copiii cu malformaţii reno-urinare: hipospadias [17, 18], rinichi în potcoavă [18], rinichi unic congenital [18], displazie multichistică [18], bazinet dublu [17], duplicitate ureterală [17], hidronefroză neonatală [2, 17];

▪ familiile cu mai mult de un membru cu: HTA, proteinurie sau BCR la vârstă tânără [18].

***Tratamentul RVU şi al NR***

a) medical [18]:

▪ antiinfecţios similar cu cel al ITU complicate:

- la nou - născut amoxicilina,
- la copii – biseptol, amoxicilina
- la adolescent, adult – chinolone
- la gravide pe toată durata sarcinii cu Nitrofurantoin 50 mg/zi [17].

▪ profilaxia ITU în cazul RVU de grad I-III sau asociat cu duplicitate pielo-ureterală

▪ măsuri igieno-dietetice de profilaxia ITU

▪ medicaţie antihipertensivă- inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei.

b) chirurgical – indicat la copii cu RVU de gradul III (reimplantare ureterală) respectiv RVU de gradul IV(ureteronefrectomie) [17].

## *Bibliografie*


1. **Ciocâlteu A, Văcăroiu Ileana-Adela, Guţu Ileana**. Nefropatii tubulo-interstiţiale în *Tratat de nefrologie (coordonator **Ciocâlteu A**)*. Editura Naţional Bucureşti 2006: 333-370.
2. **Covic A, Mititiuc Irina, Florea Laura, Covic Maria**. Nefropatiile interstiţiale în *Manual de nefrologie*. Editura Polirom Iaşi 2007: 225-237.
3. **Voiculescu M**. Nefropatiile tubulointerstiţiale în *Medicină internă volumul IV (sub redacţia **Gherasim L**). Bolile aparatului renal*. Editura Medicală Bucureşti 2003: 157-200.
4. **Steddon S, Ashman N, Chesser A, Cunningham J**. *Oxford Handbook of Nephrology and Hypertension*. Oxford University Press 2006.

5. **Baker R, Pusey CD.** The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, Nov 2004; 19: 8-11.

6. **Bob F.** Nefropatiile tubulo-interstiţiale acute în *Manual de nefrologie clinică vol. 1 (coordonator **Gluhovschi Gh**)*. Editura Mirton Timişoara 2008: 325-337.

7. **Henao J, Hisamuddin I, Nzerue CM, et all.** Celecoxib-induced acute interstitial nephritis. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39: 1313-1317.

8. **Nicholas Torpey, Tim Barker, and Calum Ross.** Drug-induced tubulo-interstitial nephritis secondary to proton pump inhibitors: experience from a *single* UK renal unit. *Nephrol. Dial. Transplant.*, Jun 2004; 19: 1441 - 1446.

9. **Kodner C, Kudrimoti A.** Diagnosis and Management of Acute Interstitial Nephritis. *Am Fam Physician* 2003;67: 2527-34.

10. **Rose BD, Appel GB.** Clinical manifestations and diagnosis of acute interstitial nephristis. (last updated March 2009). www.uptodate.com.

11. **Hassane Izzedine**. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome (TINU): a step forward to understanding an elusive oculorenal syndrome. *Nephrol. Dial. Transplant.*, April 2008; 23: 1095 – 1097.

12. **Tayfun Eyileten, Fatih Dede, Müjdat Yenicesu, et all**. Idiopathic tubulointerstitial nephritis and uveitis—'TINU syndrome'. *Nephrol. Dial. Transplant.* February 2008; 23: 771 - 772.

13. **Michael R. Clarkson, Louise Giblin, Fionnuala P et all**. Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol. Dial. Transplant.*, Nov 2004; 19: 2778 - 2783.

14. **Gluhovschi Gh, Velciov Silvia, Gluhovschi Cristina**. Nefropatii tubulo-interstiţiale cronice în *Manual de nefrologie clinică vol.1 (coordonator **Gluhovschi Gh**)*. Editura Mirton Timişoara 2008: 339-372.

15. **Gluhovschi Gh, Virginia Trandafirescu, A. Schiller, I. Sabou, Ligia Petrică.** Nefropatii interstiţiale cronice în *Ghid de nefrologie*. Editura Helicon Timişoara 1993: 238-258.

16. **Covic Maria, Covic Adrian, Ardeleanu S.** Hipo- şi hiperkaliemiile în *Manual de nefrologie*. Editura Polirom Iaşi 2007: 365-380.

17. **Gherasim L, Costică I, Radu AL, Răşină A.** Refluxul vezico-ureteral şi nefropatia de reflux în *Medicină internă volumul IV. Bolile aparatului renal. (sub redacţia **Gherasim Leonida**)*. Editura Medicală Bucureşti 2003: 261-269.

18. **Geavlete Emilia.** Refluxul vezico-ureteral. Nefropatia de reflux în *Tratat de Nefrologie Ediţia a-II-a. Volumul II (sub redacţia **N Ursea**)*. Editura Fundaţia Română a Rinichiului 2006: 2011-2032.

19. **Gloor JM, Torres VE**. Reflux and Obstructive Nephropathy in *Atlas of Kidney Disease (R. Schrier)* CD-ROM.

20. **Bălgrădean Mihaela**. Nefropatia de reflux congenitală/dobândită, cauză de insuficienţă renală cronică la copil. *Revista Română de Pediatrie*, 2007,vol. LVI, Nr. 1, 84-89.

# CAPITOLUL 7 - INFECŢIILE TRACTULUI URINAR

*DANIELA CANĂ-RUIU, EUGEN MOŢA*

Infecţiile tractului urinar (ITU) reprezintă una din cele mai frecvente localizări ale infecţiilor întâlnite în populaţia generală, fiind depăşite în ambulatoriu ca frecvenţă doar de cele localizate la nivelul tractului respirator şi gastrointestinal [1].

## Definiţie

ITU este definită prin prezenţa germenilor microbieni de-alungul tractului urinar, la orice nivel al acestuia, de la meatul urteral la cortexul renal asociindu-se cu un proces inflamator.

Bacteriuria reprezintă eliminarea agentilor patogeni prin urină. Este necesară diferenţierea bacteriuriei secundară unei ITU de o posibilă contaminare. Contaminarea urinară se poate face cu germeni ai florei uretrale sau vaginale normale (streptococi, corynebacterii, difteroizi, lactobacili, stafilococi microaerofili).

A fost astfel introdus de către Kaas termenul de bacteriurie semnificativă definită prin prezenţa a minim 100 000 colonii din acelaşi germen/ml urină [2].

Johnson descrie ulterior noi criterii de apreciere a bacteriuriei seminificative [2]:

- peste $10^5$ CFU (unităţi formatoare de colonii – Colony Forming Units)/ml la pacienţi asimptomatici, la două uroculturi consecutive
- peste $10^2$ CFU coliformi/ml, respectiv 103 CFU non-coliformi/ml la femei simptomatice
- peste $10^3$ CFU/ml la bărbaţi simptomatici
- prezenţa bacteriilor, indiferent de numărul de colonii şi de prezenţa simptomelor, în urina recoltată prin puncţie suprapubiană.
- peste $10^2$ CFU/ml la bolnavi cateterizaţi

Absenţa unei bacteriurii însă nu exclude diagnosticul de ITU, întrucât există ITU care nu se însoţesc de eliminare urinară de germeni, cum este cazul obstrucţiilor ureterale sau al abceselor renale fără deschidere în căile urinare ori infecţii cu germeni ce cresc pe medii speciale (chlamydia, mycoplasma, ureaplasma, trichomonas) [3].

## Clasificarea ITU

Clasificarea ITU se face după următoarele criterii [2]:

- **criteriul bacteriologic**:
  - bacteriurie semnificativă ($\geq 10^5$ germeni/ml);
  - bacteriurie nesemnificativă ($\leq 10^4$ germeni/ml);
  - bacteriurie de graniţă (între $10^4$ şi $10^5$ germeni/ml) caz în care trebuie luate în discuţie următoarele: contaminare uretrală sau vaginală, diureză mărită, recoltarea urinii sub antibioterapie, pH urinar scăzut; necesită repetarea uroculturilor.
- **criteriul clinic**:
  - bacteriurie asimptomatică;
  - bacteriurie simptomatică.
- **criteriul topografic:**
  - infecţii urinare joase - cu localizare la nivelul tractului urinar inferior (uretrite, prostatite, cistite);
  - infecţii urinare înalte (cu afectare parenchimatoasă renală: pielonefrite, pionefrite, pionefroză, abces renal).
- **criteriul patogenic:**
  - ITU ascendente - cele mai frecvente - cu propagarea infecţiei de la uretră la vezică, apoi la ureter şi bazinet;
  - ITU descendente - cantonarea germenului pe cale hematogenă la nivelul rinichilor în cursul bacteriemiilor/septicemiilor.
- **criteriul etiologic:**
  - infecţii nespecifice (germeni obişnuiţi);
  - infecţii specifice (tuberculoasă, luetică etc).
- **criteriul evolutiv:**
  - infecţii acute (un singur agent patogen şi un singur episod infecţios);
  - infecţii cronice repetate, cu acelaşi germen (recidive) sau cu agenţi patogeni diferiţi (reinfecţie).
- **în funcţie de prezenţa complicaţiilor:**
  - infecţii necomplicate: apărute pe tract urinar normal;
  - infecţii complicate: apare secundar unei anomalii a tractului urinar.

## Epidemiologie

ITU reprezintă o importantă cauză de morbiditate în populaţia generală şi aproximativ o treime din totalul bolilor renale.

Distribuţia ITU este influenţată de vârstă şi sex. La nou-născut ITU sunt subdiagnosticate (incidenţă de până la 5% la copiii sub 1 an) atât datorită absenţei simptomatologiei cât şi dificultăţilor de recoltare a urinii [2]. La prematuri bacteriuria este de 4 ori mai frecventă decât la nou-născuţii la termen, 50% din aceştia prezentând reflux vezicoureteral [4]. La preşcolari incidenţa ITU este de 2-3%, mai mare la fetiţe, cu un raport fete/băieţi de 10/1. La şcolari frecvenţa este de 1-2%, raport fete/băieţi de 30/1 [2].

La sexul masculin ITU au o frecvenţă mai mică, exceptând prima copilărie când frecvenţa creşte datorită prezenţei malformaţiilor aparatului renourinar şi vârstele înaintate la care predomină uropatia obstructivă prostatică [2]. Incidenţa ITU la bărbaţi sub 50 ani este de 5-8 la 10000 bărbaţi anual [Hooton]. La bărbaţi de 70 ani bacteriuria asimptomatică are o frecvenţă de 3,5% şi aproximativ 15% la spitalizaţi [4].

Femeile de vârstă adultă au o incidenţă mult mai mare (minim 10/1) a ITU comparativ cu bărbaţii. Aceasta se datorează: uretrei anterioare scurte, activităţii sexuale, infecţiilor genitale, sarcină, contraceptive etc. La femeile gravide prevalenţa ITU este de 7-15%, chiar 30% în trimestrul II de sarcină [2].

La bolnavii asistaţi în serviciile de urologie ITU au o frecvenţă de 35-75% (Turk, Stamm, Pead, Maskell). În cea mai mare parte acestea sunt cauzate de Pseudomonas. ITU nosocomiale (ITU confirmată în primele 3-4 zile de la internare sau după instrumentarea tractului urinar) au de asemenea o frecvenţă crescută datorită cateterizării vezicii urinare, imunosupresiei etc [2]. Cateterizarea tractului urinar este responsabilă de aproximativ 40% din infecţiile nosocomiale (Stamm) [5].

Transplantaţii renal au risc de 35-79% de a dezvolta ITU în absenţa antibioterapiei datorită complicaţiilor mecanice, cateterizarii urinare, imunosupresiei. Cele care apar în primele 3 luni postoperator se asociază cu invazia grfei şi recădere, cele apărute tardiv sunt benigne şi răspund la antibioterapie [4].

## Etiologia ITU

Multiple microorganisme pot coloniza tractul urinar care în mod normal este steril, cu excepţia uretrei. Flora uretrală, diferită în funcţie de pH, poate fi

reprezentată de streptococi, corynebacterii, difteroizi, lactobacili, stafilococi microaerofili.

Agenţi etiologici diverşi pot fi responsabili de apariţia ITU, dintre aceştia cei mai frecvenţi fiind bacili gram-negativi.

*E.Coli* este cel mai frecvent agent etiologic în ITU necomplicate, fiind responsabil de aproximativ 90% din ITU la pacienţi în ambulatoriu şi de aproximativ 50% din ITU la pacienţi spitalizaţi [6].

*Proteusul* şi mai frecvent *Proteus mirabilis* este asociat cu infecţii complicate, recurente şi cu infecţiile nosocomiale. Datorită producerii ureazei şi alcalinizării urinii Proteusul se asociază frecvent cu litiaza coraliformă [4].

*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* şi *Pseudomonas aeruginosa (Piocianic)* sunt gram-negativi asociaţi frecvent cu infecţiile spitaliceşti, apar frecvent după diferite manevre instrumentale (cateterizări vezicale, ventilaţii mecanice etc) şi la pacienţi imunosupresaţi.

Dintre germenii gram-pozitivi: *Staphylococcus saprophyticus* determină infecţii urinare la femeile tinere, *Staphylococcus aureus şi Enterococul* sunt asociaţi cu litiază renală şi cateterizările vezicale. Prezenţa stafilococului aureus poate ridica suspiciunea unei infecţii renale concomitente [7].

Prezenţa simptomatologiei urinare associate cu urini sterile ridică suspiciunea ITU cu alţi agenţi etiologici precum: *Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae sau Virusul herpex simplx* care determină frecvent infecţii urinare joase. *Ureaplasma urealyticum şi Mycoplasma hominis* determină uretrită şi cistită.

Mai rar întâlniţi: *anaerobi, Citrobacter, Brucella, Nocardia*.

*Fungii*, cel mai frecvent *Candida albicans* sunt responsabili de obicei de infecţii urinare joase, mai rar de cele cu localizare înaltă. Apar la pacienţi trataţi timp îndelungat cu antibiotice, cateterizaţi, imunodeprimaţi, transplantaţi renal, pacienţi aflaţi sub corticoterapie, diabetici. *Cryptococcus neoformans* poate determina necroză papilară, pielonefrită şi piurie.

*Adenovirusurile* produc cistită hemoragică la copii şi adulţii tineri. De asemenea, nefrita tubulointerstiţială determinată de *Cytomegalovirus* sau Papovavirus apare la pacienţi imunosupresaţi.[6,7].

*Mycobacterium tuberculosis (bacilul Koch)* aerob evidenţiat prin metoda Ziehl-Neelsen determină invazia rinichiului pe cale hematogenă cu propagarea infecţiei distal la uretere, vezica urinară, prostată şi vezicule seminale la bărbaţi.

## Patogenie

În producerea ITU intervin o serie de factori care ţin de gazdă şi factori care ţin de agentul patogen. Din interacţiunea acestor factori se produce fie eradicarea germenului fie ITU. Producerea ITU se realizează pe mai multe căi: ascendentă, hematogenă, limfatică (cu rol teoretic, nedemonstrat) sau prin contiguitate de la un focar învecinat.

***Calea ascendentă:*** este cea mai frecventă. Principalele surse de germeni o reprezintă tractul gastrointestinal şi regiunea perineală, iar cei mai incriminaţi agenţi etiologici sunt E. coli şi E. Faecalis. De la nivelul tractului digestiv germenii colonizează uretra distală, apoi vezica urinară şi prin intermediul ureterelor ascensionează la nivelul rinichilor.

În ascensionarea germenilor în tractul urinar intervin:

- *factori favorizanţi care aparţin gazdei:* uretră scurtă la femei, staza urinară secundară obstrucţiei de exemplu calculi obstructivi, hipertrofie a prostatei cu retenţie de urină, malformaţii, tumori; traumatismele uretrale secundare manevrelor instrumentale sau actului sexual, refluxul vezico-ureteral, perturbarea mecanismelor imunitare, diabet, sarcină, iradiere, tulburari neurologice (afecţiuni ale măduvei spinării, scleroza multiplă, tabesul dorsal); folosirea diafragmelor şi/sau a spermicidelor alterează flora vaginală normală cu creşterea colonizării cu E. coli şi creşterea riscului de infecţie urinară; homosexualii şi bărbaţii infectaţi HIV au risc crescut de infecţii urinare, ca şi lipsa circumciziei la nou-născuţi şi copii [3, 7].
- *factori de virulenţă ai germenilor:* ataşarea E. coli de receptorii căilor urinare se realizează prin intermediul uror prelungiri denumite fimbrii. Cele mai cunoscute sunt fimbriile P. Ele recunosc antigenele de grup sanguin de tip P de la nivelul tractului urinar. Mai intervin: antigenele K (capsulare) cu rol de protecţie împotriva fagocitozei germenilor, antigenele O, hemolizina, aerobactimul, enterobactimul, ureaza şi proteaza produse de Proteus (ureaza scindează ureea având ca rezultat creşterea concentraţiei de $NH_4$ în urină cu alcalinizarea urinii) [3].
- *factori de apărare:*
    - factori fizicochimici (pH-ul urinar acid şi osmolaritatea urinară-creşterea bacteriilor este inhibată de urina foarte

diluată, concentraţia crescută a ureei şi scăzută a glucozei şi $NH_4$);

- factori biologici (glicocalix-ul vezical - glicozaminoglicani, proteina Tamm-Horsfall aderă de fimbria P şi previne colonizarea, secreţia prostatică cu activitate împotriva bacteriilor gram-negative, flora normală a uretrei, vaginului şi regiunii periuretrale care interferă cu colonizarea uropatogenilor, anticorpi specifici cervico-vaginali cu activitate opsonică)
- factori mecanici (contracţiile musculaturii vezicale asigură golirea eficientă a vezicii urinare şi împiedică staza urinară)
- factori morfologici (integritatea uroteliului, prezenţa valvelor vezicouretrale care împiedică refluxul);
- mecanisme de apărare specifice: IgA secretorie, IgM, IgG circulante;
- un rol important îl au şi: dieta corespunzătoare pentru evitarea constipaţiei şi igiena personală [1, 2, 3].

***Calea hematogenă*** mai puţin frecventă (5%) presupune invazia tractului urinar de la un focar infecţios situat la distanţă; apare în cursul bacteriemiilor. Frecvent incriminaţi sunt: stafilococul auriu, piocianic, salmonella. În anumite circumstanţe creşte susceptibilitatea rinichiului de infecţie pe cale hematogenă la germeni la care în mod normal rinichiul este rezistent (E. coli): polichistoza renală, creşterea presiunii intrarenale secundar obstrucţiei, factori vasculari (hipo sau hipertensiunea arterială, vascularizaţia abundentă a rinichiului cu posibilitatea de diseminare), transplantul renal, terapia cu estrogeni, diabetul zaharat [4, 6].

Acţiunea specifică a germenilor se realizează prin interacţiunea dintre structurile proteice de la suprafaţa bacteriei (liganzi) şi receptori specifici de la suprafaţa uroepiteliului. În pielonefrită intervin mecanisme ale imunităţii umorale şi celulare. După aderenţa germenilor se produce un proces inflamator, cu aflux de polimorfonucleare şi macrofage prin intermediul factorilor chemotactici. Sunt sintetizate local citokine (TNF, IL1, IL6, IL8) care trec în circulaţia sistemică şi participă la reacţia organismului Germenii sunt îndepărtaţi prin fagocitoză. Leziunile tisulare apar secundar eliberării de radicali liberi de oxigen. În PNA apare un răspuns imun local, la nivelul rinichilor şi unul sistemic. Local apar anticorpi de tip IgG sau IgA secretor împotriva antigenelor care ajută la opsonizarea bacteriilor şi fagocitarea lor. Se produce de asemenea şi activarea complementului pe cale clasică sau alternă [3].

În cursul ITU pot apare şi fenomene autoimmune constând în reacţii încrucişate ale anticorpilor sintetizaţi cu structuri tisulare proprii renale cu continuarea progresiei bolii renale după eradicarea ITU[3].

## Forme clinice de infecţii urinare

### *Vaginitele*

Reprezintă infecţii ale vaginului manifestate prin inflamaţie, secreţii locale şi disurie. Principalul agent etiologic incriminat este Canadida albicans. Vaginitele mai pot fi determinate şi de Trichomonas vaginalis sau Gardnerella vaginalis, stafilococ, streptococ, gonococ. Vaginitele produse de chlamydii şi mycoplasme sunt paucisimptomatice; poate fi prezent un sindrom uretral cu disurie. Diagnosticul se pune pe baza examnului clinic şi examen direct şi culturi din secreţia vaginală [1, 2].

### *Uretritele*

Sunt afecţiuni inflamatorii ale uretrei care pot fi specifice şi nespecifice.

*Uretritele nespecifice (negonococice)* sunt frecvent asociate cu infecţii vezicale, prostatice sau renale. Frecvent incriminaţi ca agenţi patogeni sunt: chlamidiile (30-50% din uretritele nespecifice) şi mycoplasmele (Ureaplasma urealyticum-10-30% din uretritele nespecifice). Alţi agenţi etiologici mai rar întâlniţi sunt: stafilococul saprofit, anaerobi, virusul herpex simplex, adenovirusuri, Trichomonas, Candida albicans.

***Tablou clinic***: la bărbaţi apare polakidisurie, inflamaţia meatului uretral şi secreţii uretrale. La femei poate apărea endocervicită şi salpingită. Pot apărea dureri uretrale şi adenopatii satelite. Uneori poate fi prezent doar pruritul local. În ambele situaţii este necesar examenul secreţiei uretrale.

***Paraclinic***: frotiul colorat Gram din secreţia uretrală - minim 4 neutrofile/câmp confirmă uretrita; se pot detecta anticorpi monoclonali pentru Chlamydia.

***Complicaţii:*** epididimite frecvent la bărbaţi sub 35 ani, sindromul Reiter-Fissinger-Leroy (uretrită, conjunctivită, artrită, afectare cutaneomucoasă) [2, 4].

*Uretritele gonococice:* gonococul se transmite prin raport sexual încă din fazele incipiente când este contaminată uretra şi colul uterin la femeie şi uretra distală la bărbat.

***Tablou clinic***: inflamaţia mucoasei meatului urinar şi scurgeri purulente; uneori este prezent doar pruritul local. Femeile pot prezenta şi fenomene de cistită

sau cervicită. Netratată determină endometrită, salpingintă şi piosalpinx, abces tuboovarian, pelvi-peritonită la femei, afectarea epididimului, prostatei, glandelor periuretrale şi a veziculelor seminale la bărbaţi.

***Paraclinic***: examenul bacteriologic al secreţiilor purulente recoltate la 4 ore de la prima micţiune evidenţiază diplococi gram-negativ în interiorul neutrofilelor. Prezenţa a minim 4 leucocite/câmp este semn de inflamaţie uretrală. Culturile testează sensibilitatea la antibiotice.

***Diagnosticul diferenţial*** se face cu uretritele nespecifice.

***Complicaţii***: stricturi uretrale, prostatită, epididimită, impotenţă şi sterilitate la bărbaţi. Pot apărea tenosinovite, artrite cu afectarea frecventă a articulaţiei genunchiului [2, 4].

## Sindromul uretral

Sindromul uretral este definit prin prezenţa disuriei şi polachiuriei în absenţa unei bacteriurii semnificative cu germeni patogeni obişnuiţi. În afara bacteriuriei nesemnificative între cauzele sindromului uretral sunt incluse şi cauze neinfecţioase: microtraumatisme uretrale în timpul actului sexual, alergia, stresul, frigul, deficit de estrogeni, stenoza uretrei distale, obstrucţia uretrei prin strictură sau disfuncţie de col vezical. Tratamentul include antialgice şi antispastice [2, 3].

## Prostatitele

Reprezintă inflamaţii al prostatei asociate frecvent cu infecţii ale tractului urinar. Agenţii etiologici sunt cei răspunzatori de infecţiile urinare: E. coli, Klebsiella, Piocianic, Enterobacter. Clinic sunt prezente polachiuria, disuria, durerea perineală, micţiuni dificile. Examenul obiectiv evidenţiază mărirea şi sensibilitatea la palpare a prostatei. Pentru diagnostic sunt necesare examenul microscopic şi culturi din urină şi din secreţiile prostatice. În prostatita bacteriană acută la simptomele urinare joase se poate asocia febra sau epididimita acută. În formele cronice apar infecţii urinare recidivante, disurie, polachiurie, durere perinelă sau lombară intermitentă, micţiuni dificile, hemospermie intermitentă. Prostatodinia a fost definită ca o prostatită cronică noninflamatorie[1]; reprezintă durerea pelvirenală asociată cu probe recoltate din urină şi secreţia prostatică normale. Exacerbarea simptomelor în condiţii de stres fac necesară psihoterapia [2].

### *Cistita*

Sindrom clinic definit prin inflamaţia mucoasei vezicii urinare, produsă de agenţi fizici, chimici sau infecţioşi care se manifestă prin disurie, polakiurie şi dureri hipogastrice.

*Etiologic:* cel mai frecvent cistitele sunt determinate de E. coli. Alţi germeni răspunzători de fenomenele de cistită sunt: Proteus, Klebsiella, enterococ, fungi, mycoplasme. Cistitele noninfecţioase pot fi: litiazice, neoplazice, tuberculoase, după ciclofosfamidă, postradioterapie, alergică etc [2, 4].

*Tablou clinic:* polachiurie, micţiuni frecvente şi imperioase, durere suprapubiană. Frecvent urina este tulbure şi într-o treime din cazuri este hematurică [7]. Febra este de obicei absentă, cu excepţia unor forme severe de cistită cum este cea gangrenoasă sau prezenţa ei indică asocierea unei infecţii renale.

***Forme clinice:***

***Cistita acută***: inflamaţie acută a vezicii urinare care se manifestă clinic prin polakiurie, disurie, piurie, uneori hematurie.

**Paraclinic**: la examenul sumar de urină leucociturie importantă şi floră, urocultura evidenţiază bacteriurie semnificativă; lipsesc semnele infecţiilor urinare înalte: proteinuria şi cilindruria. Se poate manifesta sub mai multe forme: comună, recurentă, emfizematoasă, hemoragică.

**Diagnosticul diferenţial** se face cu: litiaza vezicală, tumori vezicale, vezica iritabilă [3].

***Cistita cronică:*** inflamaţie cronică a vezicii urinare. Agenţii etiologici sunt aceeaşi cu cei care determină cistita acută, la care se pot adăuga: bacilul Koch, streptococi, stafilococi. Întreţinerea infecţiei cronice presupune existenţa unor factori de risc: litiază, tumori, stricturi, adenom al prostatei. Simptomele urinare joase apar în pusee, însoţite de perioade de acalmie în care simptomele sunt de intensitate joasă. Examenul sumar de urină evidenţiază leucociturie ± hematurie, floră, celule epiteliale; este prezentă bacteriuria semnificativă. Mucoasa vezicală îngroşată şi litiaza pot fi evidenţiate ecografic, radiologic sau cistoscopic [3].

### *Pielonefrita acută*

Pielonefrita acută (PNA) reprezintă o inflamaţie acută a căilor intrarenale şi a ţesutului interstiţial renal care se propagă pe cale ascendentă sau descendentă (hematogenă), este determinată în principal de E. coli (>65% din cazuri), dar şi de alţi germeni [2]. Simptomatologia se instalează rapid, în câteva ore sau o zi şi constă în: febră>39°C, frisoane, dureri lombare, polachiurie, disurie, oligurie. Se pot

asocia manifestări digestive (greaţă, vărsături, diaree sau ileus paralitic) ori manifestări cardiovasculare (scăderea tensiunii arteriale, tahicardie).

**Obiectiv**: sensibilitate la palpare a uneia sau a ambelor lombe, manevra Giordano pozitivă, nefromegalie, unghiul costovertebral sensibil la palpare.

**Diagnosticul pozitiv** se bazează pe: datele clinice, datele biologice (leucocitoză cu deviere la stânga, creşterea VSH-ului, leucociturie, piurie, bacteriurie) şi investigaţiile paraclinice (ecografia, urografia, radiografia).

**Evoluţia** este favorabilă în general sub tratament. Persistenţa agenţilor microbieni în medulara renală şi formele grave recurente de PNA pot conduce la declinul ratei filtrării glomerulare. Prognosticul este rezervat în formele obstructive, cele asociate cu complicaţii supurative şi în PNA la bolnavi trataţi[2,3,4].

### *Pielonefrita cronică*

Pielonefrita cronică (PNC) reprezintă o inflamaţie cronică a rinichiului şi pelvisului renal, determinată de diverşi agenţi etiologici (cel mai frecvent E. coli). Clinic pot apărea lombalgii, polakiurie, disurie, urini tulburi, manifestări generale (febră, frisoane, astenie, scădere ponderală), cardiovasculare (HTA, hipertrofia ventriculului stâng), digestive (anorexie, vărsături). În diagnosticul PNC o pondere importantă o au osmolaritatea urinară scăzută, istoricul de infecţii urinare, leucocituria, cilindri leucocitari şi investigaţiile imagistice [8].

## Diagnosticul ITU

Diagnosticul ITU [2, 3, 8] se bazează pe:

**Examenul clinic** – manifestări diferite în funcţie de localizarea ITU: febra şi durerile lombare pledează pentru ITU înaltă, în timp ce polakiuria şi disuria pledează pentru o ITU joasă.

**Examene paraclinice**

*Teste nespecifice de inflamaţie*: proteina C reactivă creşte în ITU înalte, nu creşte în cistite; creşte VSH-ul şi fibrinogenul, leucocitoză cu deviere la stânga a formulei leucocitare;

*Explorări funcţionale renale* (proba de concentraţie, clearance-ul la creatinină) pot fi modificate în ITU înalte.

*Examenul de urină:*

- proteinuria, de tip tubular <1g/24 ore este prezentă în pielonefrite;
- beta 2 microglobulina, lizozimul şi acetilglucozaminidaza cresc în ITU cu localizare înaltă;

- sedimentul urinar prezintă leucocite, rar hematii, celule epiteliale, cristale de oxalat de calciu, acid uric, fosfaţi etc; bacteriurie, cilindri leucocitari (în pielonefrite);
- sedimentul urinar cantitativ: metoda Addis-Hamburger (normal H 0-1000/min, L 0-2000/min, cilindri hialini 0-7/min) şi metoda Stansfeld-Webb (normal H 0-5/mmc urină, L 0-10/mmc urină, cilindri 0/mmc urină) pot avea valori normale sau patologice;
- testul imunoflorescenţei bacteriilor urinare evidenţiază bacterii acoperite de anticorpi şi este pozitiv în ITU înaltă;

*Urocultura* peste $10^5$ colonii de germeni/ml; antibiograma este utilă pentru iniţierea şi monitorizarea tratamentului infecţiilor urinare;

*Examenul secreţiilor uretrale, vaginale, prostatice;*

*Explorările imagistice*: radiografia, ecografia, urografia, scintigrafia, nefrograma izotopică. sau tomografia computerizată demonstrează modificări morfofuncţionale în pielonefrite.

***Prognosticul ITU***

Este favorabil în infecţiile acute necomplicate, bacteriuria asimptomatică şi în pielonefritele cu germeni sensibili, în urma unui tratament corect condus. Este nefavorabil în formele netratate sau tratate tardiv, în ITU obstructive, la bolnavi imunodeprimaţi, în ITU după manevre instrumentale, în PNC cu germeni rezistenţi.

## Praticularitățile ITU

### *Bacteriuria asimptomatică* [3]

Bacteriuria asimptomatică este definită prin prezenţa germenilor la nivelul tractului urinar (>$10^5$ germeni) detectată ocazional sau în urma unui screening dar fără a se asocia manifestări clinice de ITU. Incidenţa bacteriuriei la nou-născut este de sub 1%, la prematuri de 3%, la preşcolari 0,8%, iar fetele la vârsta şcolară au bacteriurie asimptomatică de 30 ori mai frecvent decât băieţii. La bărbaţi este mai frecventă după 50-60 ani când apare adenomul de prostată.

În general bacteriuria asimptomatică se poate vindeca fără tratament specific. Urocultura se poate negativa fără a apărea manifestări clinice sau bacteriuria asimptomatică se poate transforma în ITU simptomatică.

### *ITU la copii* [2]

ITU apar la 5% din copiii sub 1 an şi la 75% din copiii între 1-2 ani. La nounăscut bacteriuria este mai frecventă la băieţi, iar circumcizia neonatală reduce cu 90% riscul de dezvolatare a PN. Refluxul vezico-ureteral este prezent la 35-40% din cazuri. Până la vârsta de 6 luni refluxul este prezent la două treimi din cazuri şi dispare cu creşterea copilului. Bacteriuria asimptomatică asociată refluxului vezico-ureteral are risc major pentru afectarea renală în copilărie putând conduce la dezvoltarea pielonefritei.

Bacteriuria asimptomatică este în 25% din cazuri un semn al unor leziuni subiacente de tipul valvelor uretrale, vezicii neurologice, obstacolelor ureterale. Formele clinice sunt cu atât mai severe cu cât apar la vârste mai mici şi mai frecvent.

Există o serie de factori favorizanţi ai ITU la copil: anomalii morfofuncţionale sau intervenţii chirurgicale, litiaza, manevre instrumentale sau traumatisme reno-urinare.

ITU la copil se manifestă clinic prin reducerea creşterii în greutate, febra, tulburări digestive (vărsături, inapetenţă, diaree), iritabilitate, nefromegalie, enurezis, uneori convulsii, deshidratare sau creşterea ureei serice.

Pentru a reduce riscul de apariţie a pielonefritei este necesară instituirea precoce a tratamentului. Infecţiile urinare recidivante asociate cu reflux vezico-ureteral pot conduce în timp la hipoplazia renală, litiază renală, HTA şi chiar insuficienţă renală.

### *ITU la vârstnici* [2]

Prevalenţa ITU la vârstnic este mai mare la cei spitalizaţi şi la cei ce locuiesc în camine. La peste 65 ani ITU apare la 20-30% din femei şi până la 13% din bărbaţi. La peste 80 ani, 20% din bărbaţi au ITU.

Factori favorizanţi ai ITU la vârstnic: instrumentarea tractului urinar, diabetul zaharat, boli cardio-vasculare, cerebro-vasculare şi ale sistemului nervos central, alte boli cronice debilitante, deshidratarea, inactivitatea fizică, tulburări metabolice, igiena deficitară, stricturi uretrale sau afecţiuni prostatice, transplantul renal, constipaţia, scăderea imunităţii.

Clinic apare febră, senzaţie de sete, urină tulbure, disurie, incontinenţă urinară, creşterea diurezei, scăderea densităţii urinare, reducerea ratei filtrării glomerulare şi dezechilibre hidroelectrolitice, tulburări mentale, letargie, delirium, modificări de personalitate.

Terapia antimicrobiană la vârstnic se face în cure prelungite, cu antibiotice non-nefrotoxice.

### *ITU în sarcină* [2, 3]

ITU apar frecvent la femeia gravidă şi sunt de obicei determinate de E. coli. Factori favorizanţi sunt: factorii hormonali (progesteronul favorizează dilatarea căilor urinare prin reducerea peristaltismului musculaturii netede), staza urinară datorită compresiei exercitate de uterul gravid, refluxul vezico-ureteral, scăderea imunităţii, modificarea pH-ului urinar şi creşterea glicozuriei datorită creşterii filtratului glomerular.

Bacteriuriile asimptomatice evoluează frecvent spre ITU simptomatice.

Clinic poate apărea cistită, PNA, bacteriurie asimptomatică, infecţii recurente. Bacteriuria asimptomatică la femeile gravide este frecventă datorându-se urinii reziduale, dilataţiilor căilor urinare etc. Frecvent aceasta conduce la PNA şi în jumătate din cazuri se naşte un făt imatur.

ITU în sarcină are efecte nefavorabile atât asupra mamei (litiază renală în special în infecţii cu Proteus, pionefroză sau necroză papilară, HTA, preeclampsie, septicemie, anemie) cât şi asupra fătului (hipotrofie fetală, prematuritate, avort, moartea fătului în uter la gravidele cu septicemie şi şoc).

### *ITU recurente* [2, 3]

Reprezintă infecţii ale tractului urinar ce apar la un interval de timp după o ITU aparent vindecată. Infecţia poate fi produsă de acelaşi germen, după o perioadă de minimum 7 zile (recădere) sau de un germen diferit de cel care a determinat primul episod, apare la 4-5 zile de la episodul anterior (reinfecţie). Frecvent sunt determinate de E. coli având ca punct de plecare colonizările vaginului sau intestinului, debutează ca o ITU joasă apoi evoluează spre o ITU înaltă. Şi alţi agenţi microbieni pot determina ITU recurente: Staphilococcus, Proteus, Pseudomonas, Klebsiella.

ITU recurente apar în general la bolnavi cu factori favorizanţi: femei după menopauză datorită deficienţei de estrogeni, factori obstructivi, anomalii ale tractului urinar, imunodeprimaţi, diabetici, anomalii neurologice, manevre instrumentale etc. Tratamentul ITU recurente vizează atât agentul patogen cât şi corectarea factorilor favorizanţi.

## ITU complicate

*Abcesul renal* apare după o infecţie urinară ascendentă, determinată de germeni gram negativi şi se asociază frecvent refluxului vezico-ureteral sau factorilor obstructivi. În 25% din cazuri se produce pe cale ascendentă în cursul bacteriemiilor. Clinic apar: febră, frisoane, stare generală alterată, dureri lombare intense, chiar stare septică. Diagnosticul se formulează imagistic, în general ecografic: o cavitate cu pereţi îngroşaţi şi conţinut lichidian [5].

*Abcesul perirenal* apare de obicei în evoluţia unei PNA sau PNC acutizate. Este detrminat de gram negativi sau satfilococi. Diagnosticul se formulează ecografic: se evidenţiază o zonă hipoecogenă, neomogenă perirenală care se confirmă tomografic.

*Pielonefrita xantogranulomatoasă*

Apare la femei de vârstă medie, de obicei în prezenţa unui factor obstructiv. Este determinată frecvent de E. coli sau stafilococ. Patogenic se produce infiltrat inflamator cu macrofage încărcate cu lipide care cuprinde zone mari din parenchimul renal. Clinic apare febră şi stare generală alterată, rinichiul afectat se poate palpa în loja renală. Urografic şi tomografic se decelează rinichiul mărit de volum, cu funcţie redusă şi frecvent calcul coraliform. Evoluţia este progresivă, cu extindere perirenală.

*Pienonefrita emfizematoasă*

Este o formă de PNA severă ce apare la bolnavii cu diabet zaharat sau litiază renală.Radiologic apar gaze pe aria de proiecţie a rinichiului. Tomografia computerizată confirmă diagnosticul. Evoluţia este de obicei nefavorabilă, frecvent impunându-se nefrectomia.

*Malacoplakia*

Constă într-un răspuns inflamator particular la infecţie ce interesează de obicei vezica urinară dar şi rinichiul, aparatul genital, tractul gastrointestinal, plămâni sau tegumente. La nivelul mocoasei vezicale apar plăci de culoare galbenă. Tomografic rinichii sunt măriţi de volum cu zone cu densitate mai crescută. Uroculturile sunt pozitive cu germeni gram negativi [5].

# Profilaxia şi tratamentul ITU

## *Profilaxia primară*

***Profilaxia primară în ITU joase*** presupune:

- evitarea manevrelor instrumentale;
- corectarea chirurgicală a factorilor obstructivi;
- combaterea constipaţiei;
- igiena riguroasă a regiunii genitale şi perineale; toaleta regiunii genitale după raportul sexual;
- eliminarea utilizării contraceptivelor pentru a evita congestionarea mucoaselor;
- aport hidric corespunzător (2-3 litri lichide/24 ore) şi micţiuni fiziologice, la aproximativ 3 ore ziua pentru a evita staza urinară şi colonizarea microbiană[2].

***Profilaxia primară în ITU înalte:*** presupune măsurile profilactice menţionate la ITU joase la care se adaugă:

- corectarea refluxului vezico-ureteral, a malformaţiilor, tratamentul vezicii neurologice, al litiazei;
- prevenirea ITU la bolnavii cu diabet zaharat, la gravide, imunodeprimaţi [2].

## *Profilaxia secundară*

Constă în administrarea de antibiotice în doze mici, zilnic, perioade îndelungate de timp de luni pînă la 1 an; scade frecvenţa recidivelor şi a reinfecţiilor. În cazurile de cistite recidivante se pot administra Nitrofurantoin 50-100 mg/zi, Cotrimoxazol 1tb seara, Norfloxacin 200 mg/zi, Cefaclor 250 mg/zi. Este recomandată femeilor ce prezintă minim 2 episoade de ITU într-un interval de 6 luni şi pacienţilor cu disfuncţii vezicale. Se mai pot administra antibiotice şi antiseptice locale de tipul iodurii de povidon [2].

*Profilaxia ITU la copii* constă în:

- igiena regiunii perineale;
- efectuarea circumciziei la băieţi;
- depistarea şi corectarea refluxului vezicoureteral şi a malformaţiilor tractului urinar;

- se pot administra nitrofurantoin (2mg/Kgcorp/doză unică) sau trimetoprim (2mg/Kgcorp/doză) cu sulfametoxazol (10mg/Kgcorp/doză) de 1-2 ori/zi [2, 4].

*Profilaxia ITU la vârstnic* vizează:

- evitarea imobilizării prelungite;
- golirea completă şi frecventă a vezicii urinare;
- igienă riguroasă a regiunii genitale;
- combaterea constipaţiei;
- evitarea deshidratării;
- corectarea tulburărilor metabolice.
- nu se recomandă administrarea antibioticelor în bacteriuria asimptomatică la vârstnici;
- se pot administra seara trimetoprim 50-100 mg, cefalexin 125-500 mg, norfloxacin 200 mg[2].

*Profilaxia ITU la gravide*

- este importantă diagnosticarea bacteriuriilor asimptomatice prin efectuarea periodică a examenului sumar de urină şi a uroculturilor;
- recurenţele frecvente se tratează cu nitrofurantoin 100mg/zi seara sau alt antibiotic fără toxicitate pentru făt [2].

*Profilaxia ITU în diabetul zaharat*

- constă în primul rând în controlul tulburărilor metabolice (menţinerea echilibrului metabolic)
- este recomandată efectuarea periodică a uroculturilor

*Profilaxia ITU la imunodeprimaţi*

- profilaxia ITU la pacienţii transplantaţi renal: seara 80mg trimetoprim + 400mg sulfametoxazol, ofloxacin 200mg sau cifran 250mg;
- pentru profilaxia ITU candidozice la pacienţii primitori de grefă renală se pot administra fluconazol sau amfotericină + flucitozină;
- rezecţia formaţiunii tumorale ce determină obstrucţia tractului urinar;
- profilaxia ITU la pacienţii cu SIDA [2].

*Profilaxia ITU la pacienţii cateterizaţi*

- evitarea cateterizării inutile;

- suprimarea cateterului când acesta nu mai este necesar reduce riscul bacteremiei; după 8-10 zile de la montarea cateterului vezical riscul de ITU creşte la 50%;
- inserţia cateterului prin utilizarea de materiale sterile şi tehnici aseptice [2].

**Tratamentul curativ al ITU**

***Obiectivele tratamentului ITU***

- dispariţia simptomelor;
- sterilizarea urinii;
- corectarea factorilor de risc;
- evitarea recăderilor şi a reinfecţiilor.

***Principii de tratament a ITU***

- confirmarea infecţiei prin efectuarea uroculturilor anterior iniţierii terapiei antibiotice;
- tratamentul bacteriuriei asimptomatice se va face după minim 2 uroculturi cantitative cu peste $10^5$ germeni/ml;
- testarea sensibilităţii agenţilor microbieni la chimioterapice prin efectuarea antibiogramei necesară iniţierii terapiei; se pot utiliza antibiotice cu spectru larg anterior efectuării antibiogramei în cazul infecţiilor grave cu răsunet general;
- stabilirea tipului de infecţie: recidivă sau reinfecţie. Recurenţele la minim 2 săptămâni de la oprirea antibioterapiei reprezintă reinfecţii cu o nouă tulpină. Recidivele se datorează unei cure scurte cu antibiotice, unei colonizări vaginale persistente sau unui focar infecţios nerezolvat din tractul urinar superior;
- reducerea simptomatologiei urinare nu este echivalentă cu sterilizarea urinii;
- infecţiile joase, necomplicate necesită cure scurte de antibioterapie în timp ce infecţiile tractului urinar superior necesită cure mai lungi;
- antibioticul ales trebuie să aibă un spectru de acţiune cât mai limitat la agentul microbian, să se elimine prin urină şi să nu precipite indiferent de pH, să fie bine tolerat, să nu confere rezistenţă microbiană;
- adaptarea dozelor de antibiotice în funcţie de valoarea clearance-ului la creatinină; doze mari în infecţiile grave, cu răsunet general;

- asocierile de antibiotice se utilizează în infecţiile urinare grave, plurimicrobiene, cu sensibilitate mică testată pe antibiogramă;
- identificarea şi tratarea factorilor ce predispun la infecţie (prezenţa uropatiei obstructive, refluxului vezico-ureteral, imunodepresiei etc);
- controlul eficienţei terapiei antiinfecţioase prin examene de urină şi uroculturi repetate la sfârşitul tratamentului, lunar în primele 3 luni şi apoi la 3 luni timp de 1 an [2, 7].
- Eşecul terapiei antiinfecţioase poate fi determinat de:
- terapie adecvată cu durată scurtă, numai până la ameliorarea clinică;
- terapie îndelungată dar inadecvată, fără antibiogramă sau iniţiată tardiv;
- necorectarea factorilor de risc;
- absenţa tratamentului sau tratamentul incorect al bacteriuriior asimptomatice [2].

Tratamentul antibiotic se administrează astfel: tratamentul de atac timp de 2 săptămâni pentru primoinfecţie sau puseul acut şi tratamentul de întreţinere, pe timp îndelungat, pentru prevenirea recăderilor.

Tratamentul factorilor de risc include: excizia tumorilor şi extirparea calculilor, dilataţii pentru stricturile uretrale, reimplantarea ureterală în sindromul de joncţiune pieloureterală, intervenţii antireflux, corectarea malformaţiilor tractului urinar (duplicitate ureterală, ureterocel, megaureter, diverticuli, hipospadias), fimoza, circumcizia, terapia chirurgicală a focarelor infecţioase parenchimatoase sau nefrectomie în caz de pionefroză [2].

**Scheme de antibioterapie**

*Terapia în doză unică* - se administrează un singur antibiotic, în cantitate mare în doză unică, în ITU joase (cistită acută necomplicată) şi în bacteriuria asimptomatică. Nu se administrează bolnavilor cu ITU înalte, la pacienţii cu diabet zaharat, la gravidele cu bacteriurie semnificativă, la bărbaţi şi copii, la cei cu factori favorizanţi sau ITU recidivante [2, 5].

Se pot utiliza: amoxicilină 3g, trimetroprim-sulfametoxazol 80/400mg/tb 4tb/zi, nitrofurantoin 100mg 3tb/zi, norfloxacin 800mg, doxiciclină 300mg, lomefloxacin 400mg, cefalexin 3g, cefaclor 2g[2, 5].

*Terapia cu durată de 3 zile* – este recomandată în ITU necomplicate la femei şi în tratamentului puseului de acutizare a PNC[3]. Dozele sunt cele obişnuite administrate în tratamentul convenţional.

*Tratamentul convenţional cu durată de 7 sau 10 zile* utilizat în PNA, în puseele de acutizare a PNC, în bacteriurii simptomatice, la bărbaţi, gravide şi în ITU complicate. Mai rar se utilizează în cistitele complicate sau prostatite [5].

Se pot administra: amoxicilină 250mg la 6 ore, trimetoprim 160mg de 2 ori/zi, sulfametoxazol 800mgx2/zi, nitrofurantoin 100mgx4/zi.

În ITU recurente, cu germeni rezistenţi se pot administra cefalosporine sau chinolone per os sau injectabil, aminoglicozide. La gravide se pot administra cefalosporine sau aminopeniciline.

*Terapia de lungă durată* indicată la bolnavii la care ITU nu a fost eradicată prin terapia cu durată scurtă, în ITU recurente, ITU complicate ca în abcesul renal, la bărbaţi cu ITU invazive, la bolnavii cu diabet zaharat, tulburări neurologice.

Tratamentul de lungă durată continuă tratamentul iniţial de 14 zile pe o perioadă de 6 săptămâni până la 3 luni. Se pot administra: trimetroprim-sulfametoxazol 2tb/zi, amoxicilină 2g/zi, nitrofurantoin 200mg/zi, carbenicilină în ITU cu Pseudomonas, sulfonamide în doză unică, seara, după golirea vezicii urinare [2, 5].

*Tratamentul supresiv pe termen lung* în ITU persistente, la bolnavii cu cateter permanent, bolnavi cu vezică neurogenă şi pentru calculii infectaţi pentru a realiza supresia dezvoltării germenilor. Constă în administrarea antibioticelor în doze mai mici decât cele uzuale. Această schemă de tratament nu sterilizează urina dar întreruperea lui este urmată de apariţia febrei şi alterarea stării generale. Terapia durează minimum 6 luni. Se pot administra: trimetroprim-sulfametoxazol 2tb/zi, nitrofurantoin 200mg/zi, sulfizoxazol 0,5gx4/zi [5].

## Tratamentul diferitelor forme de ITU

*Bacteriuria asimptomatică*

Monitorizarea corectă a bacteriuriei asimptomatice previne apariţia ITU simptomatice. Bacteriuria asimptomatică are tendinţă la vindecare spontană şi nu necesită tratament specific la bărbaţi în absenţa uropatiei obstructive, femeile sănătoase şi la cele care nu sunt gravide [1]. În toate aceste situaţii terapia antimicrobiană se impune dacă apar semne de ITU.

Se impune tratamentul bacteriuriei asimptomatice în următoarele situaţii: gravide, pacienţi cu rinichi unic, rinichi polichistic, la pacienţii cu anomalii anatomice sau funcţionale ale tractului urinar, imunodeprimaţi, pacienţi cu diabet zaharat, în ITU recurente, ITU cu Proteus şi Klebsiella, la pacienţi cu funcţie renală

diminuată. Tratamentul, cu durată de 7-14 zile, se administrează conform antibiogramei [2, 3, 5].

La copii bacteriuria asimptomatică poate sugera un reflux vezico-ureteral care asociate pot conduce în timp la afectarea funcţiei renale. Astfel, la această categorie de pacienţi este importantă detectarea şi tratarea bacteriuriei asimptomatice şi reevaluare urologică peste 6 săptămâni [1].

Explorarea instrumentală a tractului urinar trebuie evitată la pacienţii cu bacteriurie asimptomatică. Tratamentul bacteriuriei asimptomatice la pacienţii cateterizaţi se impune în următoarele situaţii: pacienţii ce urmează a fi supuşi unor intervenţii urologice sau implantare de proteze şi la pacienţii imunodeprimaţi [1].

*Sindromul uretral*

Tratamentul sindromului uretral constă în administrarea de antialgice şi antispastice. Numai după izolarea în culturi a agentului microbian se impune iniţierea antibioterapiei. Rezultate benefice au fost obţinute prin administrarea de estrogeni la femei şi psihotrope la bărbaţi [2].

*Uretritele*

Uretritele gonococice beneficiază de tratament cu pefloxacin 800 mg, ofloxacin 400 mg, ciprofloxacin 250 mg administrate în doză unică.

Uretritele negonococice cu chlamydii răspund la doxiciclină, ofloxacină 7-14 zile, cele cu ureaplasma sunt sensibile la tetraciclină şi eritromicină, uretrita cu candida se tratează cu miconazol 1g/zi 10 zile, fluconazol 100 mg/zi 3 zile, ketoconayol 200 mg/zi10 zile. În uretritele cu trichomonas la femeie se administrează tinidazol 2g/zi în doză unică, repetată după 1 lună, asociată cu ovule cu metronidazol 1/zi 10 zile. La bărbat acelaşi tratament în 2 prize, repetat după 10 zile. Uretritele cu germeni banali beneficiază de tratament cu co-trimoxazol 2tbx2/zi, 7 zile sau amoxicilină 1tbx2/zi 7 zile [2].

*Vaginitele*

Tratamentul vaginitelor include:

*Vaginitele bacteriene:*

- *gonococice* - necesită tratament cu cefalosporine de generaţia a II-a sau a III-a sau chinolone: cefuroxim 1g/zi, ciprofloxacin 500 mg/zi, norfloxacin 800 mg/zi, ofloxacin 400-600 mg/zi; aminoglicozide sau cotrimoxazol.
- *vaginitele stafilococice*: tratament cu peniciline rezistente la β-lactamază 10-15 zile.
- *vaginitele streptococice*: se administrează penicilina G.

- *vaginita cu Gardnerella vaginalis*: metronidazol 2g doză unică sau 500 mgx2/zi 7 zile, sau clindamicină 600 mg/zi 7 zile

*Vaginitele nebacteriene:*

- *herpesul genital:* aciclovir 1g/zi 5 luni. Pentru recidive frecvente se administrează 800 mg/zi 6-9 luni.
- *vaginita tricomoniazică* necesită tratament cu metronidazol 2g doză unică sau 1g la 12 ore, o zi, asociate cu tinidazol sau tricomicon comprimate vaginale.
- *vaginita candidozică:* irigaţii cu bicarbonat de sodiu sau borat de sodiu, miconazol 1/4 tb de 250 mg x4ori/zi, clotrimazol 1-2 ovule 6 zile, ketoconazol 200 mg/zi, fluconazol 150 mg doză unică.
- *vaginitele cu chlamydii şi mycoplasme:* tetraciclină 2g/zi 7 zile, doxiciclină 200 mg/zi 7 zile, eritromicină 200 mg/zi 7 zile [2].

*Prostatitele*

În prostatita bacteriană acută se pot administra: ampicilină 2g/zi i.v., cotrimoxazol 960 mgx2/zi, ciprofloxacin 500 mg la 12 ore, norfloxacin 400 mg la 12 ore, 4-6 săptamâni. În formele cronice cotrimoxazolul timp de 6 săptămâni în doza menţionată în formele acute se continuă cu 100 mg seara 6-12 luni. Se mai pot administra fluorochinolone, eritromicină, doxiciclină.

*Cistita acută*

Tratamentul cistitei acute include măsurile profilactice menţionate anterior şi terapia medicamentoasă.

Terapia în doză unică este însoţită de o rată mare de recurenţe şi nu se mai utilizează. Terapia recomandată este cea cu durată de 3 zile, care în formele necomplicate nu are eficienţă mai mică decât cea cu durată de 7 zile şi este lipsită de efecte adverse, în special infecţiile candidozice. Este recomandată la bolnavii în prim puseu, în absenţa factorilor favorizanţi (obstrucţii, diabet zaharat) [2, 5].

Tratamentul cu durată de 3 zile nu este însă recomandat pacienţilor vârstnici, cu recăderi frecvente, după manevre instrumentale, la gravide sau în ITU cu localizare înaltă [4]. O terapie cu durată mai mare este rezervată şi cazurilor de cistită în următoarele situaţii: simptomatologie mai veche de 7 zile, pacienţi diabetici cu anomalii ale tractului urinar, pacienţii cu vârsta peste 65 ani, femei ce utilizează diafragme [1].

În schema cu durată de 3 zile se pot utiliza: cotrimoxazol 1tbx2/zi, amoxicilină 3x500 mg/zi, ampicilină 500mgx4/zi, amoxicilină+acid clavulanic 2x625 mg/zi, nitrofurantoin 50-100 mg la 6 ore, ofloxacin 200-400 mg/24 ore, levofloxacin 250-500 mg/24 ore, iar în în schema cu durată de 7 zile:

amoxicilină+acid clavulanic 2x625 mg/zi, nitrofurantoin 100mgx4/zi, cotrimoxazol 2tbx2/zi, cefalexin 500mgx4/zi, norfloxacin 400mgx2/zi, ofloxacin 200mgx2/zi, pefloxacin 400mgx2/zi [1, 3].

Persistenţa simptomatologiei urinare la pacienţii la care nu s-a izolat agentul etiologic în culturi ridică suspiciunea unei infecţii urinare cu Chlamydia tracomatis. Terapia optimă în această situaţie o reprezintă administrarea tetraciclinelor sau sulfonamidelor timp de 7-14 zile [1].

*Cistita cronică*

În puseu terapia durează 5-7 zile similar formelor acute. Se pot utiliza chinolone sau cefalosporine. Terapia de lungă durată este rezervată cazurilor ce nu răspund la terapia de scurtă durată. Se poate administra timp de 6 săptămâni până la 6 luni. Tratamentul supresiv pe termen lung, 6luni-1 an, este necesar bolnavilor cu cateter permanent [3].

Tratamentul profilactic în cazul recidivelor constă în administrarea de antibiotice în doză unică seara la culcare: 100 mg/zi nitrofurantoin, 240 mg trimetoprim-sulfametoxazol, fluorochinolone. Durata profilaxiei cu antibiotice este de 6 luni, după care dacă reapare ITU se continuă profilaxia 1-2 ani. Terapia antibiotică trebuie asociată cu corectarea factorilor de risc [4].

*Tratamentul PNA*

PNA se tratează cu cefalosporine (cefoperazone 2g/zi sau ceftriaxon 2g/zi) sau fluorochinolone i.m. sau i.v. 10-14 zile. Se pot asocia aminoglicozide. În caz de rezistenţă se pot utiliza imipenemul 1g/zi sau meropenemul. Persistenţa febrei şi a bacteriuriei peste 48-72 ore impune evaluarea imagistică pentru a exclude obstrucţia, focarele metastatice sau abcesele perinefretice. Bolnavii care prezintă o recidivă după 14 zile de tratament trebuie trataţi ulterior timp de 6 săptămâni [1, 3].

Tratamentul se iniţiază înainte de a avea rezultatele de laborator şi se ghidează ulterior în funcţie de evoluţia clinică şi de antibiogramă. Se pot administra: levofloxacina 250-500 mg/zi, lomefloxacina 400 mg/zi, enoxacina 2x400 mg/zi, ciprofloxacina 2x500 mg/zi. Calea parenterală se utilizează pentru bolnavii spitalizaţi cu PNA complicate, severe, la cei cu factori favorizanţi. Se pot utiliza: ceftriaxon 2g/zi, cefoperazone 2g/zi, cefuroxime 1,5g la 6 ore, aztreonam 1g la 8 ore, pefloxacin i.v. 2x400 mg/zi, ciprofloxacina 2x250 mg/zi [5].

*Tratamentul PNC* vizează corectarea factorilor favorizanţi; se administrează un antibiotic cu spectru larg 10-14 zile pentru puseele de acutizare. În caz de recidive tratamentul se poate continua 6 săptămâni până la 6 luni. În infecţii persistente asociate în special litiazei se continuă tratamentul 6 luni-2 ani. Este importantă asocierea imunoterapiei cu urovaxom 1 tb/zi 3 luni.

*ITU în sarcină*

Este necesară efectuarea unui screening în sarcină la un interval de 12-16 săptămâni [5].

Tratamentul antiinfecţios vizează medicamente fără efect teratogen şi care să nu traverseze bariera utero-placentară. Se pot utiliza: peniciline, cefalosporine. Se pot administra cu prudenţă nitrofurantoin şi gentamicină [2]. Acidul nalidixic este contraindicat în trimestrul I, iar în trimestrul III poate determina anemie hemolitică, hipertensiune intracraniană, acidoză. Sulfamidele sunt contraindicate în trimestrul I şi III (icter nuclear la nou-născut). Vancomicina, utilizată doar în infecţii severe cu stafilococi, prezintă riscul toxicităţii cohleare. Sunt contraindicate: cloramfenicol, tetracicline, rifampicina, streptomicina, cotrimoxazol, fluorochinolonele.

Bacteriuria asimptomatică la femeia gravidă prezintă risc crescut de a evolua spre PNA. Eradicarea acesteia reduce riscul de prematuritate şi de a naşte feţi cu greutate scăzută [2].

ITU joase la gravide necesită terapie de scurtă durată. PNA se tratează obligatoriu în spital, răspunde rapid la betalactamine dar durata tratamentului trebuie să fie de 3-5 săptămâni pentru a evita riscul de recădere sau reinfecţie [4].

*ITU la copii*

Tratamentul ITU la copii este similar celui de la adulţi. Iniţial 24-48 ore terapia este parenterală, până devine afebril, apoi orală. Nu se utilizează fluorochinolonele datorită tulburărilor de creştere pe care le pot determina. Durata tratamentului este de 7-14 zile în ITU joase. În ITU recurente la copii, asociate de obicei cu refluxul vezico-ureteral se administrează trometoprim-sulfametoxazol sau nitrofurantoin. De asemenea în ITU recurente la copii este importantă combaterea constipaţiei. Corectarea chirurgicală a refluxului vezico-ureteral se impune la copiii care după o perioadă de 2-4 ani nu răspund la terapia medicală [6]. Cazurile de PNA la copii se tratează timp de 1-3 luni cu antibiotice conform antibiogramei.

*Tratamentul ITU recurente ale tractului urinar*

În atacurile acute se aşteaptă rezultatele de laborator.

Tratamentul recăderii vizează identificarea germenului, corectarea factorilor favorizanţi. Terapia se administrează 4-6 săptămâni conform antibiogramei. În caz de rezultate nefavorabile se poate prelungi până la 6 luni. Se pot administra fluorochinolone la care se poate asocia un aminoglicozid [3].

Tratamentul reinfecţiilor vizează de asemenea identificarea şi corectarea factorilor favorizanţi. Terapia poate fi de scurtă durată sau dacă apar ITU recurente se poate prelungi 3-6 luni până la 1-2 ani. Se poate administra trimetoprim-

sulfametoxazol ½ sau 1tb seara, nitrofurantoin ½ sau 1 tb/zi. În infecţiile asociate actului sexual se administrează o singură doză după acesta [3, 5].

*Tratamentul ITU complicate*

Pielonefrita emfizematoasă beneficiază de terapie antibiotică şi nefrectomie de urgenţă. În pielonefrita xantogranulomatoasă se administrează antibiotice şi se efectuează nefrectomie parţială sau totală. Abcesul renal se trataează cu fluorochinolone asociate cu aminoglicozide, se înlătură factorul obstructiv, se drenează chirurgical abcesul. Abcesul perirenal beneficiază de antibioterapie, corectarea factorilor obstructivi, uneori nefrectomie.

*ITU la pacienţii cateterizaţi*

ITU asociate cateterizării pot fi prevenite prin folosirea sistemelor de colectare închise sterile, prin folosirea tehnicilor aseptice la inserarea cateterului şi la recoltarea de urină pentru investigaţii, unguente antimicrobiene local şi periuretral. Cateterizările prelungite, peste 2 săptămâni, sunt asociate cu o incidenţă mai mare de ITU ,[7].

La suprafaţa cateterului se realizeză un biofilm constituit din bacterii aderente, proteina Tamm-Horsfall, apatită, struvită etc. Acest biofilm protejază bacteria de acţiunea antimicrobiană. Astfel, înlocuirea cateterului este o măsură importantă în tratamentul ITU la pacienţii cateterizaţi [6].

Bacteriuria asimptomatică la pacienţii cateterizaţi nu are indicaţie de antibioterapie. Administrarea profilactică de antibiotice la pacienţii cateterizaţi nu reduce frecvenţa episoadelor de ITU simptomatice. Protecţia antimicrobiană ar putea fi realizată în primele zile după care se selectează tulpini rezistente. Pentru pacienţii cateterizaţi cu ITU simptomatice şi semne sugestive de sepsis tratamentul antibiotic este similar celui din pielonefritele complicate, cu antibiotice administrate i.v.[2].

ITU cu fungi pot apare la pacienţii cateterizaţi trataţi cu antibiotice. Mai frecvent apar la cei ce au şi diabet zaharat sau la imunodeprimaţi. Necesită suprimarea cateterului şi sistarea antibioterapiei, iar în cazurile refractare (de obicei asociate obstrucţiilor sau în infecţiile fungice diseminate) se administrează antifungice de tipul fluconazolului, flucitozinei, amfotericinei B[2]. Înlocuirea cateterului şi infuzia de amfotericină B pe o perioadă de 3-5 zile creşte rata de eradicare a infecţiei cu 50%. Orice pacient cu candidurie care urmează a fi supus unor manevre instrumentale ale tractului urinar necesită terapie sistemică cu amfotericină sau fluconazol pentru a preveni candidemia [6].

## Bibliografie


1. **Robert W. Schrier**-*Manual of Nephrology*, seventh edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2009: 97-121.
2. **Nicolae Ursea**, *Tratat de Nefrologie*, ediţia a II-a, vol 2, Editura Fundaţiei Române a Rinichiului, Bucureşti, 2006:1745-1917.
3. **Nicolae Ursea**, *Manual de Nefrologie*, Editura Fundaţiei Române a Rinichiului, Bucureşti, 2001: 763-779.
4. **Alexandru Ciocâlteu**, *Tratat de Nefrologie*, Editura Naţional, Bucureşti, 2006:371-420.
5. **Gheorghe Gluhovski**, *Manual de Nefrologie Clinică*, Mirton, Timişoara, 2008: 275-321.
6. **Brenner & Rector`s** – *The* kidney – 8th edition, Saunders Elsevier, 2008: 1203-1229.
7. **Harrisson**, *Principii de Medicină Internă*, Ediţia 14, Ed. Teora, Bucureşti, 2003:899-906.
8. **Nicolae Ursea**, *Esenţialul în Nefrologie*, Editura Fundaţiei Române a Rinichiului, Bucureşti, 2000:269-274.

# CAPITOLUL 8 - NEFROPATII TUBULARE

*MARY- ELENA DENA, EUGEN MOȚA*

## Definirea nefropatiilor şi sindroamelor tubulare

O serie de condiţii patologice variate, ereditare sau dobândite, pot altera funcţiile de transport tubular, producţia tubulară de hormoni sau substanţe biologic active, respectiv răspunsul tubular la acestea, realizând sindromul nefropatiei tubulare, cu **evoluţie acută sau cronică**.

***Nefropatiile tubulare acute*** sunt dobândite, se caracterizează funcţional prin alterarea tuturor funcţiilor tubulare şi multe se manifestă ca injurie renală acută.[1] Este remarcabilă rapiditatea cu care se instalează şi extinderea leziunilor tubulare.

Se pot asocia cu leziuni inflamatorii acute interstiţiale exprimate prin infiltrat inflamator format din plasmocite, limfocite, eozinofile şi polimorfonucleare, dispuse difuz sau nodular, motiv pentru care sunt cunoscute și sub denumirea de nefropatii tubulointerstiţiale acute (NTIA).[2]

***Sindromul nefropatiilor tubulare cronice*** este reprezentat de boli şi sindroame cu transmitere genetică (ereditare) sau dobândite, caracterizate *structural* prin alterări histologice sau numai biochimice, moleculare ce afectează predominant, primitiv sau secundar, sistemul tubular al nefronului şi *funcţional* prin alterarea uneia sau a mai multor funcţii tubulare cu manifestări de insuficienţă tubulară proximală, distală sau proximo-distală.[1] Spre deosebire de nefropatiile tubulare acute, nu se însoţesc de edem interstiţial, infiltrat polimorfonuclear și eozinofilie.[2]

## Nefropatii tubulare cronice

***Clasificare***

În funcţie de modalitatea afectării tubulare, tubulopatiile cronice pot fi clasificate în: primitive sau secundare.

***Tubulopatii cronice primitive***

În tubulopatiile cronice primitive afectarea este primitiv tubulară. Cele mai multe dintre ele sunt boli sau sindroame ereditare. Factorii genetici pot modifica funcţiile tubulare prin două mecanisme:

- determinând o anomalie primitivă a funcţiei tubulare (ex. diabetul renal);

- mediind un efect toxic asupra tubului renal, secundar acumulării de substanţe din diferite metabolisme extrarenale (ex. cistinoza).

Ambele mecanisme determină un tablou simtomatologic comun, funcţional şi urinar.

Teoretic, o tubulopatie cronică ereditară poate apărea în:

- defect al interacţiunii dintre substrat şi receptorul membranar;
- defect în producerea sau eliberarea energiei necesare transportului;
- limitarea gradientului procesului de transport datorită creşterii pool-ului intracelular de substanţă;
- eflux excesiv în lumen al substanţei reabsorbite, producând reducerea reabsorbţiei nete sau chiar secreţiei aparente;
- influx excesiv al substanţei secretate, producând scăderea secreţiei nete sau chiar reabsorbţie aparentă;
- deficit de sinteză sau eliberare a hormonilor şi substanţelor biologic-active de catre celulele tubulare;
- absenţa răspunsului tubular renal la hormoni, datorat fie unui defect al interacţiunii hormon-receptor, fie unei anomalii post-receptor. [1]

***Tubulopatii cronice secundare***

În tubulopatiile cronice secundare atingerea tubulară este secundară unor boli renale sau extrarenale, ereditare sau dobândite.[1]

În functie de etiologie, tubulopatiile se clasifică în:

***Primitive***

**Diabet renal ereditar**

- Simplu

Diabet insipid nefrogen
Diabet renal al Na,K, Ca, Mg
Diabet renal fosfaturic
Diabet renal glicozuric
Diabet renal aminoaciduric

- Complex

Diabet dublu (gluco-aminoaciduric, gluco-fosfaturic, amino-fosfaturic)
Diabet complex (Sindrom Toni-Debre-Fanconi, boala Hartnup)

**Acidoze tubulare renale**

***Secundare***

**Boli ereditare ale metabolismului**

**Boli dobândite:**

Intoxicaţii: metale grele, sulfamide, tetraciclină alterată, vitamina D

Carenţă de vitamina D (rahitismul comun)

Dezechilibre hidro-electrolitice (deshidratări, hipercalcemie, depleţie de potasiu)

Neoplazii

Boli autoimune: LED, sindrom Sjogren

Disgamaglobulinemii (mielom, amiloidoză)

Nefropatii: interstiţiale, sindrom nefrotic

Uropatii: congenitale sau dobandite.[1]

În funcţie de segmentul afectat nefropatiile tubulare cronice mai pot fi clasificate în: proximale, distale şi proximo-distale [1].

## *Tubulopatii proximale cronice*

### *Diabetul renal glicozuric (Glicozuria normoglicemică ereditară)*

***Definiţie***

Diabetul renal glicozuric (DRG) este o tubulopatie ereditară cu transmitere autozomal recesivă, caracterizată prin glicozurie în absenţa hiperglicemiei. Homozigoţii pot prezenta glicozurie > 60 g/dl, pierdere de sodiu urinar, depleţie de volum, niveluri crescute de aldosteron şi renină plasmatică.[3] Unele cazuri au fost asociate cu aminoaciduria selectivă.[4,18]

***Fiziopatologie***

Fiziologic, glucoza este filtrată glomerular şi se află în concentraţie egală cu cea din plasmă; este reabsorbită la nivelul tubului renal proximal printr-un proces de transport dependent de Na. Capacitatea de reabsorbţie tubulară depăşeşte concentraţia normală a glicemiei. Pragul urinar de eliminare a glucozei este depăşit la o valoare a glicemiei de >200 mg/dl iar capacitatea maximă de reabsorbţie este depăşită la o încărcătură filtrată în jurul valorii de 325 mg/min/1.73m², această valoare fiind definită ca maximum tubular pentru glucoză (TmG).

F. Reubi a descris două tipuri de diabet renal glicozuric:

**-Tipul A,** caracterizat atât prin reducerea pragului renal al glucozei (TG) cât şi a capacităţii maxime de reabsorbţie a glucozei (TmG). Aceşti pacienţi prezintă, în cursul perfuziei cu glucoză, glicozurie importantă la concentraţii relativ mici, iar dacă se creşte progresiv glicemia, cantitatea de glucoză reabsorbită atinge repede un platou pe care nu-l poate depăşi.

**-Tipul B,** caracterizat prin reducerea pragului renal al glucozei, dar cu TmG normal. Pacienţii prezintă, în cursul perfuziei cu glucoză, glicozurie moderată la concentraţii plasmatice joase, dar reabsorbţia este normală la supraîncărcarea cu glucoză [1].

***Clinic***

Bolnavul este de obicei asimptomatic şi glicozuria este descoperită întâmplător cu ocazia unui examen de rutină. Când glicozuria este importantă apar semne clinice de hipoglicemie, poliurie, polifagie.

***Paraclinic***

-Glicozurie permanentă

-Glicemie normală, care nu depăşeşte 170 mg% la proba hiperglicemiei provocate.

-Absenţa proteinuriei, aminoaciduriei, sediment urinar normal.

***Diagnosticul pozitiv*** se formulează pe baza următoarelor date:

1.Ancheta familială

2.Glicozurie permanentă

3. Glicemie a jeun normală; postprandial nu creşte peste 150 mg%

4. Glicemie mai mică de 170 mg% la testul de hiperglicemie provocată.

5. Scăderea TmG şi TG

***Diagnostic diferenţial***

- Glicozuriile renale din sindromul Fanconi
- Glicozuriile normoglicemice din nefropatiile organice
- Glicozuria normoglicemică din boala Wilson
- Glicozurii hiperglicemice (cel mai frecvent în DZ) [1]

***Tratament***

Nu există tratament etiopatogenic. Singura măsură terapeutică este prescrierea unei alimentaţii cu un aport suficient de hidraţi de carbon.[1]

***Diabetul renal fosfaturic***

Excreţia renală a fosfaţilor se face prin filtrare glomerulară şi reabsorbţie tubulară. Nu s-a dovedit existenţa unor mecanisme de secreţie tubulară a fosfaţilor. La niveluri fiziologice ale fosfatemiei, ultrafiltrarea fosfaţilor anorganici este completă. Deoarece s-a dovedit că excreţia fracţionată este de 10-15% din cantitatea filtrată, rezultă că 85-90% din fosforul anorganic se reabsoarbe tubular (60-70% în tubul proximal, 5-10% în nefronul mediu, 10-20% în tubul distal).

Cel mai important reglator al excreţiei fosfaţilor este parathormonul (PTH). Creşterea nivelului plasmatic al PTH determină creşterea fosfaturiei fără creşterea filtrării glomerulare. Hormonul are efect inhibitor asupra reabsorbţiei tubulare renale a fosfaţilor atât proximal cât şi distal.

Spre deosebire de PTH, vitamina D are rol antifosfatemic.

Transportul tubular al fosfaţilor poate fi afectat prin:

- Absenţa hormonului efector
- Nereceptivitatea tubilor la PTH cu structură normală, produs în cantităţi normale
- Defecte structurale ale PTH
- Absenţa proteinei transportoare a fosfaţilor
- Absenţa sau defectele enzimelor intracelulare necesare tranportului fosfaţilor
- Alterarea proceselor producătoare de energie la nivelul epiteliului tubular

Afecţiunile care afectează transportul tubular al fosfaţilor pot determina:

- Pierdere urinară de fosfaţi cu hipofosfatemie şi rahitism (la copil) sau osteomalacie (la adult);
- Scăderea excreţiei urinare de fosfaţi cu hiperfosfatemie şi anomalii scheletice

Alterarea transportului tubular al fosfaţilor se întâlneşte în:

- Rahitismul vitaminoD-rezistent
- Rahitismul vitaminoD-depenndent
- Rahitismul vitaminoD- deficient (carenţial)
- Rahitismul hipofosfatemic al adultului
- Rahitismul oncogen
- Hipoparatiroidism
- Pseudohipoparatiroidism
- Sindromul Fanconi și alte tubulopatii[1]

### *Rahitismul vitaminoD-rezistent (RVDR)*

#### *Definiţie*

RVDR este o maladie familială caracterizată **fiziopatologic** prin defect de reabsorbţie tubulară şi intestinală a fosfaţilor, **clinic** prin rahitism sau osteomalacie, **biologic** prin hipofosfatemie şi hipofosfaturie şi **terapeutic** prin rezistenţă la doze mari de vitamina D.

***Patogenie***

Anomalia fiziopatologică majoră constă în scăderea reabsorbţiei tubulare renale proximale a fosfaţilor şi scăderea absorbţiei intestinale a calciului şi fosforului. Nivelurile PTH şi ale vitaminei D sunt normale.

Au fost propuse mai multe ipoteze pentru explicarea acestor tulburări, însă cele mai multe studii pledează pentru prezenţa unei tubulopatii caracterizate printr-un defect primar interesând tranportul transmembranar al fosfaţilor cu hiperfosfaturie consecutivă. Date mai noi au dovedit că există o tulburare a transportului intestinal al fosfaţilor şi sugerează existenţa unui defect de ordin general interesând transporturile prin membranele celulare.

Deşi excesul de PTH joacă un rol minor în hiperfosfaturie, prezenţa PTH este necesară pentru exprimarea defectului tubular, deoarece supresia PTH ameliorează hipofosfaturia.[1, 5] **(Figura 8.1)**

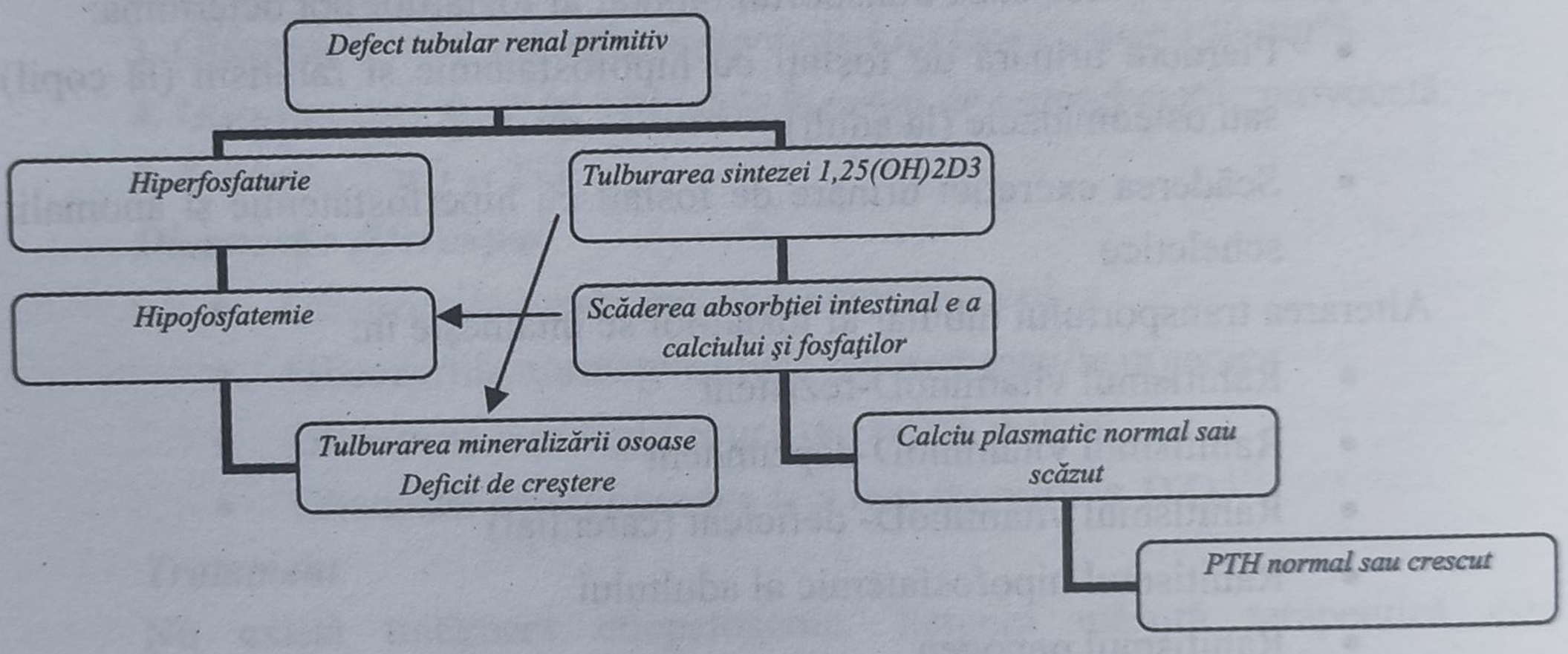


***Figura 8.1.*** *Patogenia rahitismului vitaminoD-rezistent (adaptat după Ursea)*[2]

***Anatomie patologică***

Leziunile osoase constau în:

- Proliferarea celulelor cartilajelor de creştere;
- Lărgirea osteoidului;
- Absenţa mineralizării, mai ales în jurul osteocitelor;
- Reabsorbţie osteoclastică;
- Deformări ale osului compact la nivelul metafizelor oaselor lungi cu tulburări ale structurii lamelare;
- Pseudo-fracturi sau fracturi ale oaselor lungi; [1, 6]

***Tablou clinic***

Copii prezintă două grupe principale de manifestări clinice: încetinirea creşterii şi deformările osoase.

Lipsesc miopatia, tetania şi convulsiile întâlnite în rahitismul vitamino-sensibil (carenţial).

Nanismul este disarmonic, micromelic (capul, gâtul şi trunchiul sunt de talie normală, membrele inferioare sunt scurte, deformate).

Deformarile osoase sunt mai accentuate la membrele inferioare şi coloana vertebrală. Pot apărea: genum varum, genum valgum bilateral, sau genum varum de o parte şi genum valgum de cealaltă parte. Apar frecvent şi tumefieri epifizare cu aspect de brăţări la nivelul articulaţiilor radio-cubito-carpiene şi tibio-tarsiene, precum şi tumefieri condro-costale cu aspect de mătănii. Sunt prezente deformări ale bazinului: lordoză exagerată sau cifoscolioză.

Faciesul este particular cu fruntea bombată, rădăcina nasului largă, aspect antimongoloid al fantelor palpebrale.[1]

***Evoluţie***

Activă până la adolescenţă, maladia intră apoi în faza de latenţă. Bolnavul rămâne un nanic cu deformări osoase multiple. Uneori se constată reprize evolutive în timpul sarcinii, alăptării sau după 40 de ani.

***Paraclinic***

- Hipofosfatemie (mai ales în prezenţa unui istoric familial de RVDR)
- Hiperfosfaturie
- Calcemia normală sau ușor crescută
- Fosfataza alcalină serică moderat sau net crescută
- PTH normal sau ușor crescut
- Nivelul vitaminei D normal sau uşor scăzut.[6]

***Radiologic***

Leziuni ale metafizelor identice cu cele din rahitismul carenţial: mărirea metafizelor, aspect de cupolă, margini neregulate ale platoului metafizar, zonă anormal de largă ce separă nucleul metafizar de epifiză.

Anomalii ale texturii osoase, mai evocatoare pentru această formă de rahitism. Ele constau în aspect mai lax, spaţiat al trabeculelor. Afectează mai ales bazinul, extremităţile superioare şi inferioare ale femurului, tibiei şi humerusului, oasele carpiene.

***Diagnostic pozitiv***

Prezenţa hipofosfatemiei şi al istoricului familial de RVDR la un copil orientează diagnosticul. Ulterior trebuie stabilită vitamino-rezistenţa (rahitismul

carenţial răspunde la administrarea 2000 UI vitamina D3, zilnic, prin normalizarea fosfatemiei după 7-12 zile)

Odată stabilită vitamino-rezistenţa trebuie eliminate mai multe afecţiuni: malabsorbţie, tubulopatie mixtă, acidoză tubulară distală, boală cronică de rinichi.[1]

***Diagnostic diferenţial***

- Rahitismul vitaminoD-depenndent
- Rahitismul vitaminoD- deficient (carenţial)
- Rahitismul hipofosfatemic al adultului
- Rahitismul oncogen
- Sindromul Fanconi
- Osteopatia hipofosfatemică
- Hipofosfatemia din tubulopatiile mixte [1]

***Tratament***

Vitamina D în doze mari 20.000-40.000 UI/zi până la 300.000-400.000 UI/zi. Rezultatele au fost modeste.

Suplimentarea orală cu fosfaţi la fiecare 4 ore, în doze egale. Aceştia determină însă hipocalcemie şi hipoparatiroidism secundar şi de aceea trebuie asociaţi cu vitamina D.

Monitorizarea terapiei se face prin determinări ale calcemiei, fosfatemiei, caciuriei, fosfaturiei, fosfatazei alcaline, la 15 zile în prima lună, lunar în primul trimestru şi o dată la 2-3 luni în primul an de tratament.[1]

### *Rahitismul vitaminoD-dependent*

***Patogenie***

Afecţiunea se datorează unei deficienţe enzimatice ereditare în 1α-hidroxilază, care converteşte $25(OH)D_3$ în $1,25(OH)_2D_3$. Este cea mai întâlnită afectiune ereditară care evoluează cu hipofosfatemie. Reprezintă 80% din cazurile de sindroame ereditare familiale cu pierdere urinară de fosfaţi. Este determinată de o mutaţie a genei PHEX, care este exprimată în osteoblaste şi în tumori tisulare ce au hipofosfaturia ca manifestare paraneoplazică. [7]

***Tablou clinic***

Debutul bolii are loc în jurul vârstei de 3-6 luni, cu manifestări tetanice, convulsii, hipotonie musculară. Apar ulterior deformări osoase de tip rahitic. Creşterea staturo-ponderală şi dezvoltarea psiho-motorie sunt întârziate.[1]

***Paraclinic***

- Hipocalcemie severă
- Hipofosfatemie
- Hiperfosfaturie
- PTH seric crescut
- AMPc seric crescut
- Hiperaminoacidurie [6]

***Tratament***

Se administrează doze mari de vitamina D3 (100.000-200.000 UI) sau doze mici de $1,25(OH)_2D_3$ (1 microg/zi).[1]

***Rahitismul vitaminoD-eficient (osteopatia hipofosfatemică fără rahitism)***

Evoluează cu deficit statural moderat, dar fără rahitism, precum şi cu hipofosfatemie fără hiperfosfaturie. Transportul tubular al fosfaţilor este normal.

***Rahitismul hipofosfatemic al adultului***

Debutul are loc după vârsta de 15 ani, cu astenie şi hipotonie musculară, dureri şi deformări osoase. Apar cifoză şi scolioză, iar biologic hipofosfatemie severă, calcemie normală sau uşor scăzută, fosfaturie crescută, calciurie normală sau redusă. Valorile PTH şi $25(OH)D_3$ sunt normale. Patogenia este necunoscută, iar tratamentul cu fosfaţi şi doze mari de vitamina D nu produce vindecarea.[1]

***Rahitismul oncogen***

Se asociază cu tumori mezenchimale benigne: tumori osoase, displazii fibroase, neurofibromatoză, hemangiom cavernos, tumori cu celule gigante. Se caracterizează prin rahitism, hipofosfatemie, calcemie normală, PTH seric normal, reabsorbţie tubulară a fosfaţilor scăzută. În patogenie se presupune că ar interveni substanţe secretate de tumoră. După excizia tumorii fosfatemia se normalizează [6]

***Pseudohipoparatiroidismul (Osteodistrofia ereditară Albright)***

***Definiţie***

Este un sindrom familial caracterizat clinic prin anomalii scheletice, biologic prin hipocalcemie şi hiperfosfatemie în ciuda valorilor crescute de PTH şi patogenic prin nereceptivitatea organelor ţintă la acţiunile PTH.

***Patogenie***

Organele ţintă nu sunt sensibile la acţiunea PTH, o cauză probabilă fiind deficienţa adenilatciclazei PTH-sensibile.

***Tablou clinic***

Pacientul prezintă:

- Statură scundă
- Facies rotund şi gât scurt
- Obezitate
- Metacarpienele şi metatarsienele 4 şi 5 scurte
- Calcificări subcutanate
- Tetanie hipocalcemică
- Strabism, cataractă
- Retard mental [1]

***Paraclinic***

Hipocalcemie (datorată scăderii absorbţiei intestinale de calciu şi scăderii răspunsului osos la acţiunea PTH)

Hiperfosfatemie (secundară lipsei de răspuns a tubului proximal la acţiunea PTH)

***Sindromul Toni-Debré-Fanconi***

***Definiţie***

Reprezintă o disfuncţie generalizată a tubului proximal, fără a fi asociată cu afectare glomerulară primară, caracterizată prin pierdere urinară crescută de fosfaţi, glucoză AA şi bicarbonaţi.[6]

Sindromul Fanconi poate fi **ereditar** (idiopatic-afectare primară a tubului proximal, sau secundar acumulării unor substanţe toxice la nivel renal în cadrul altor afecţiuni metabolice ereditare) sau **dobândit** (asociat cu sindrom nefrotic, paraproteinemii sau diverse toxice).[6]

***Clasificare etiologică***

Sindrom Fanconi ereditar:

- Idiopatic
- Secundar (cistinoza, tirozinemia, galactozemia, boala depozitelor de glicogen, boala Wilson)

Sindóm Fanconi dobândit:

- Mielom multiplu
- Sindrom nefrotic

- Nefropatii tubulointerstiţiale cronice
- Transplant renal
- Factori exogeni (Ca, Hg, Pl, cisplatin, aminoglicozide) [1]

***Tablou clinic***

*Aminoaciduria*

Din punct de vedere clinic, excreţia crescută de aminoacizi (AA) nu duce la deficite grave şi nu necesită suplimentarea aportului oral al acestora.[6]

*Fosfaturia şi boala osoasă*

Pierderea de fosfaţi reprezintă cea mai importantă manifestare a sindromului. Apar deformări osoase mai ales la membrele inferioare, iar la adulţi dureri osoase şi fracturi spontane.[6]

*Acidoza tubulară renală*

Este o acidoză hipercloremică, care necesită doze crescute de bicarbonat pentru corecţie.[6]

*Glicozuria*

Nivelul glicemiei rămâne normal, în timp ce pierderile urinare sunt de 0.5-10 g/zi. Glicozuria masivă şi hipoglicemia secundară poate fi întâlnită în diabetul nefrogen tip B. [8]

*Pierderea renală de Na şi K*

Pot determina hipotensiune, hiponatremie, alcaloză metabolică. Se corectează prin administrarea de NaCl şi săruri de K.[6]

*Proteinuria*

De obicei este scăzută sau moderată. Pentru a demonstra originea tubulară a acesteia poate fi dozată excreţia de $\beta_2$-microglobulină.[6]

***Hipercalciuriile idiopatice***

Reprezintă un grup de afecţiuni caracterizat prin excreţia urinară zilnică de Ca de peste 300 mg/zi la bărbat şi de peste 250 mg/zi la femeie, fără o altă cauză de hipercalciurie (hipercalcemie, sarcoidoză, acidoză tubulară, neoplazii, boală Paget etc). Aceşti pacienţi nu au aport crescut de vitamina D sau calciu, dar au o absorbţie intestinală crescută de calciu.

Excreţia zilnică este, în medie, dublă faţă de normal. Acest lucru ar putea fi determinat, fie de mărirea cantităţii de calciu filtrate, fie de scăderea reabsorbţiei calciului filtrat, fie prin asocierea ambelor mecanisme.

Pe baza cercetărilor efectuate, Coe şi Bushinski, au concluzionat că hipercalciuria idiopatică poate fi consecinţa fie a unei creşteri a absorbţiei

intestinale de calciu secundare unei anomalii de sinteză a 1,25(OH)2D3, fie a unei diminuări primitive a reabsorbţiei tubulare renale de calciu, autorii fiind în favoarea primei ipoteze.

Importanţa practică a acestei afecţiuni rezidă în faptul că este mult mai frecventă la pacienţii cu litiază calcică, reprezentând primul factor de risc metabolic la aceşti pacienţi.[6]

### *Tulburările transportului tubular al aminoacizilor*

Aminoacizii sunt în întregime filtrabili şi în cea mai mare parte se reabsorb la nivelul tubului proximal. Reabsorbţia se face prin mecanisme de transport activ, a căror caracteristică este prezenţa unui sistem tranportor specific (*carrier*) situat la nivelul membranei celulare. Există două sisteme de transport pentru aminoacizi din lumen la celula tubulară:

- pentru un singur AA cu capacitate joasă şi specificitate înaltă
- specific de grup, cu capacitate mare şi specificitate redusă

***Clasificarea*** hiperaminoaciduriilor (după mecanismul de producere):

Prerenale:

*Hiperaminoaciduria de saturare* (overflow) asociată cu hiperaminoacidemie, întâlnită la AA cu capacitate mare de reabsorbţie specifică;

*Hiperaminoaciduria prin competiţie* asociată cu hiperaminoacidemie, întâlnită la AA cu sistem de transport comun;

*Hiperaminoaciduria fără prag* care nu se asociază cu hiperaminoacidemie, întâlnită la AA a căror reabsorbţie este mică sau nulă.

Renale:

*Prin deficit al sistemelor de transport al unui singur AA* (hipercistinuria, hiperglicinuria, malabsorbţia metioninei);

*Prin deficit al sistemelor de transport specific de grup* (cistinuria, boala Hartnup, iminoglicinuria);

*Prin deficit global al transportului tubular* (hiperaminoacidurii generalizate).

De obicei sunt depistate la nou-născuţi, cel mai frecvent întâlnite fiind cistinuria, cistidinuria, boala Hartnup, iminoglicinuria. Cea mai importantă din punct de vedere clinic este hipercistinuria, celelalte fiind rareori simptomatice.[9]

### *Cistinuria*

Se caracterizează printr-un defect moştenit de reabsorbţie tubulară a cistinei şi a aminoacizilor dibazici la nivelul tubului proximal.

Au fost identificate trei tipuri de cistinurie:

Tipul I (forma recesivă completă) cauzat de mutaţii ale genei SLC3A1.

Tipul II şi III (forme recesive incomplete), legate de un locus de pe cromozomul 19q13.1, gena nefiind încă identificată.

Nefrolitiaza apare când excreţia de cistină depăşeşte capacitatea ei de a se solubiliza la un pH urinar scăzut în tubul distal.[10]

### *Acidozele tubulare renale*

#### *Definiţie*

Acidozele tubulare renale (ATR) sunt defecte tubulare renale care au în comun incapacitatea tubilor de a acidifia normal urina. ATR sunt sindroame caracterizate prin acidoză metabolică hipercloremică cu pH urinar anormal de mare faţă de gradul acidemiei. Acidoza tubulară renală este o condiţie caracterizată prin deficit de excreţie a ionilor de $H^+$, de reabsorbţie a bicarbonaţilor, sau ambele, în prezenţa unei funcţii glomerulare normale.

#### *Clasificare*

În funcţie de sediul tubular şi mecanismele patogenice implicate, se distig:

- *ATR distală de tip I*, determinată de incapacitatea tubului distal de a stabili un gradient adecvat de pH între plasmă şi lichidul tubular.
- *ATR proximală de tip II*, determinată de deficitul de absorbţie al bicarbonaţilor la nivelul tubului proximal
- *ATR de tip III sau distală*. ATR de tip I se asociază cu o pierdere mai mult sau mai putin importantă de bicarbonaţi, care poate fi tranzitorie şi se poate ameliora cu vârsta.
- *ATR de tip IV*, caracterizată prin prag scăzut al bicarbonaţilor, deficit de mineralocorticoizi şi hiperkaliemie.
- *ATR tip I-II hibrid*

După criteriul etiologic se disting ATR primitive şi secundare (boli ale metabolismului calciului, boli autoimune şi disglobulinemii, cauze toxic-medicamentoase).[1, 6]

## Tubulopatii ale ansei Henle

### Sindromul Bartter (alcaloza hipokaliemică familială) şi sindromul Gitelman

#### Definiţie

Sunt afecţiuni transmise autozomal recesiv, caracterizate prin hipokaliemie ereditară, alcaloză metabolică, depleţie considerabilă a volumului intravascular, datorită unor mutaţii heterogene care afectează co-transportorul $Na^+/K^+/Cl^-$ sensibil la bumetanid sau canalul de $K^+$ ATP reglat, sau canalul de $Cl^-$ voltaj dependent CLC-Kb (sindrom Bartter), sau co-transportorul $Na^+/Cl^-$ sensibil la tiazidice (sindrom Gitelman).

Mai mulţi autori au propus clasificarea acestor bolnavi în mai multe categorii, în funcţie de excreţia urinară de calciu:

- bolnavi cu hipocalciurie, care sunt consideraţi a avea sindrom Gitelman
- bolnavi cu hipercalciurie consideraţi a avea sindrom Bartter.[6,19]

#### Anatomie patologică

Biopsia renală a evidenţiat constant o hipertrofie şi hiperplazie a aparatului juxtaglomerular (AJG). Frecvent se întâlnesc şi vacuolizarea nefrocitelor proximale, dilatări ale tubilor distali cu atrofia epiteliului.

#### Clinic

Simptomul revelator este poliuria, responsabilă de deshidratare acută în copilărie. Hipotrofia staturo-ponderală este notabilă şi întârzierea creşterii se accentuează, ajungând repede la nanism. Deasemenea mai pot apărea crize comiţiale, tetanie, slăbiciune musculară, parestezii, dureri articulare, condrocalcinoză sau apariţia unei nefrocalcinoze cu boală cronică de rinichi.

#### Paraclinic

- Incapacitatea de a concentra urina;
- Hipokaliemie considerabilă cu hiperkaliurie permanentă;
- Alcaloză metabolică cu hipocloremie;
- Hiperaldosteronism cu TA normală sau scăzută;
- Excreţie urinară crescută de prostaglandine;

#### Diagnostic diferenţial

- Sindromul pseudo-Bartter, la adulti după vărsături, diuretice, laxative

- Hiperaldosteronismul primar (care este însoţit de HTA)
- Diareea familială clorurică
- Sindromul Fanconi (afectare tubulară complexă)

***Tratament***

Actual, nu există un agent farmacologic lipsit de riscuri în tratamentul sindromului Bartter.

Pentru corectarea deficitului de $K^+$ se administrează săruri de potasiu oral. [6, 11,12]

***Hipomagnezemiile ereditare***

Locul major de reabsorbţie pasivă al Mg este ramura largă ascendentă Henle unde 50-72% din Mg filtrat este reabsorbit.

☐ ***Boli ereditare cu hipomagnezemie secundară***

In această categorie intră bolile tubulare ereditare cu alcaloză hipokaliemică la care poate fi prezentă şi hipomagnezemia.

☐ ***Hipomagnezemiile ereditare primitive***

În patru boli ereditare distincte hipomagnezemia este anomalia dominantă. Este vorba de o afecţiune cu defect de absorbţie intestinală a Mg şi trei afecţiuni cu anomalii de reabsorbţie renală a $Mg^{2+}$.

☐ ***Hipomagnezemia digestivă primitivă cu hipocalcemie secundară (HHS)***

Se caracterizează prin magnezemie foarte scăzută cu excreţie normală de $Mg^{2+}$ şi hipocalcemie. Este o afecţiune letală în absenţa tratamentului.

☐ ***Hipomagnezemie, hipercalciurie şi nefrocalcinoză (HHN)***

Este o afecţiune autozomal recesivă, recunoscută din copilărie, caracterizată prin hipomagnezemie cu hipocalcemie, hipercalciurie complicată adesea cu nefrocalcinoză şi boala cronică de rinichi. Mai pot apărea infectii, anomalii oculare, hiperuricemie, acidoză tubulară incompletă.

☐ ***Hipomagnezemia cu hipocalciurie***

Afecţiunea este asemănătoare cu sindromul Gitelman, dar lipsesc hipokaliemia şi alcaloza metabolică

☐ ***Hipomagnezemie cu normocalciurie***

Este vorba de un singur caz raportat de defect de reabsorbţie a $Mg^{2+}$, fără o anomalie de metabolism a calciului.[13]

## Tubulopatii cronice distale

### Diabetul insipid nefrogen

#### Definiţie

Reprezintă o nefropatie tubulară cu afectarea reabsorbţiei apei.

#### Clasificare

Diabet insipid nefrogen ereditar (DINE)

Diabet insipid nefrogen dobândit (DIND)

DINE este o afecţiune ereditară cu transmitere recesivă legată de sex, în timp ce DIND este un sindrom ce apare în anumite circumstanţe: tulburări electrolitice (hipokaliemie, hipercalciurie), administrare de medicamente, amiloidoză, sindrom Sjogren, polichistoză renală, pielonefrită cronică. Din acest motiv adevăratul diabet insipid nefrogen trebuie considerat cel ereditar, forma dobândită fiind mai mult un sindrom poliuro-polidipsic cu etiopatogenie diferită.[1, 6]

### Diabetul insipid nefrogen ereditar

#### Definiţie

Tubulopatie primitivă cronică ereditară caracterizată prin lipsa receptivităţii tubilor distali la acţiunea ADH endogen şi exogen, care se manifestă clinic prin: poliurie, polidipsie, subizostenurie, deshidratare hipertonă.

Nivelul de ADH plasmatic este mai crescut decât la subiecţii normali.

#### Patogenie

Hormonul antidiuretic (arginin-vasopresina) este secretat la nivelul nucleilor supraoptici şi paraventriculari hipotalamici şi eliberat la nivelul hipofizei posterioare pe cale axonală, ca răspuns la creşterea osmolarităţii plasmatice sau hipovolemie.

La nivel **extrarenal,** reglează TA împreună cu sistemul RAA şi sistemul nervos simpatic, fiind un puternic vasoconstrictor prin acţiunea lui la nivelul receptorilor V1.

La nivel **renal,** acţionează pe receptorii V2 determinând creşterea permeabilităţii pentru apă a tubilor distali şi colectori.

La pacienţii cu DINE, s-a postulat ipoteza că defectul primar este absenţa răspunsului tubului distal şi colector la acţiunea ADH, secundar deficitului de AMPc, deoarece nici nivelurile plasmatice crescute de ADH structural normal, nici administrarea de ADH exogen nu provoacă o creştere a osmolarităţii urinare.

***Tablou clinic***

Primele simptome apar în primele săptămâni sau luni de viaţă, sau după trecerea la alimentaţia artificială, care, prin sarcina osmotică mai mare, agravează poliuria şi deshidratarea.

Poliuria este primul semn care apare, însă este destul de greu de depistat.

Curând apar simptomele deshidratării cronice: febră de cauză neexplicată, anorexie, vărsături, constipaţie, întârzierea creşterii. În 50-75% din cazuri, la nou-născuţi, nu există polidipsie.

În timp pot apărea trei grupe de consecinţe clinice: episoade de deshidratare severă, deficit staturo-ponderal şi retardul mental.

***Paraclinic***

Hipernatremia peste 150 mEq/l,

Hipercloremia peste 120 mEq/l

Densitatea urinară 1001-1008 mmol/kg

Osmolaritatea plasmatică 50-100 mosm/kg

Hiperuricemie (în unele cazuri)

***Diagnostic pozitiv***

Diureză crescută

Densitate urinară sub 1008

Osmolaritate urinară 15-160 mosm/kg

Lipsa capacităţii de concentrare a urinii la testul setei

Lipsa capacităţii de concentrare a urinii la proba cu soluţie salină

***Diagnosticul diferenţial***

Se face în primul rând cu DIND, având în vedere istoricul familial.

***Tratament***

Aport hidric corespunzător la intervale regulate, chiar şi noaptea.

Dieta adecvată, în primele luni de viaţă cu lapte uman.

Tratamentul cu hidroclorotiazida 1-2 mg/kgcorp/zi este eficient încă de la administrarea primei doze. La fel de active sunt furosemidul şi acidul etacrinic 2-3 mg/kgcorp/zi. Hiperuricemia se tratează cu allopurinol.

Indometacina, inhibitor al PG, are efect antidiuretic în DINE.[14, 15, 66, 17]

***Diabetul insipid nefrogen dobândit***

Condiţiile clinice în care poate apărea sunt:

1. Hipokaliemie, nefropatie hipokeliemică
2. Hipercalcemie, nefropatie hipercalcemică
3. Nefropatii interstiţiale

4. Nefropatii malformative (polichistoza renală, boala medulară chistică)

5. Uropatii obstructive

6. Disglobulinemii şi boli autoimune (mielom multiplu, poliartrita reumatiodă, amiloidoză, ciroză hepatică)

7. Malnutriţie

8. Cauze toxic-medicamentoase (Amfotericina B, Pb, Li, Etanol, Fenitoina)

În toate aceste cazuri, ancheta familială este negativă, defectul de concentrare al urinii este reversibil, odată cu tratarea bolii de bază. [6]

### *Pseudohipoaldosteronismul familial (sindromul Cheek-Perry)*

***Definiţie***

Este o tubulopatie ereditară rară, de etiologie necunoscută, caracterizată prin non-receptivitatea tubilor distali la aldosteron, pierderi urinare excesive de Na şi Cl, hiponatremie, hiperkaliemie.

***Tablou clinic***

Debutul afecţiunii are loc în primele zile de viaţă cu anorexie şi ocazional vărsături. Copii au curba ponderală staţionară, hipotonie musculară şi panicul adipos redus. Apar şi leziuni cutanate, eritem scrotal. Bolnavii au diureză normală sau poliurie moderată. Examenul obiectiv evidenţiază copii apatici, somnolenţi, cu semne de deshidratare.

***Paraclinic***

Hiponatremie severă (120-130 mEq/l)

Hiperkaliemie (5.5-7.3 mEq/l)

Hipocloremie şi hipotonie osmotică plasmatică

Eliminările renale de Na şi Cl sunt echivalente cu aportul, determinând o balanţă sodică negativă.

Capacitatea de concentrare a urinii este scăzută

Activitatea reninică plasmatică este crescută, la fel şi nivelul aldosteronului plasmatic şi urinar.

La administrarea de NaCl valorile reninei şi aldosteronului seric şi urinar scad pană la valori normale.

***Diagnostic pozitiv***

Se formulează pe baza datelor clinice şi paraclinice de mai sus.

***Diagnostic diferenţial***

Trebuie discutat în cazul:

Pierderilor excesive de NaCl din nefropatiile dobândite.

Pierderilor de NaCl din insuficienţa cortico-suprarenală

Hiperplaziei suprarenală congenitală virilizantă

***Tratament***

Suplimentarea orală de NaCl (3-6 g/zi) ameliorează simptomatologia.

***Pseudohipoaldosteronismul familial (sindrom Liddle)***

Este o tubulopatie cronică ereditară cu transmitere autozomal dominantă caracterizată prin HTA, hipokaliemie, alcaloza metabolică, defect de concentrare a urinii, niveluri serice scăzute de aldosteron seric şi urinar.

Diagnosticul diferenţial se face cu hiperaldosteronismul primar şi sindromul Bartter, care au aldosteron seric crescut.

Tratamentul constă în restricţie de Na, administrarea orală de K şi triamteren.[6]

## *Bibliografie*


1. **Ursea N** (sub redacţia), *Tratat de Nefrologie*, Volumul 3, Editura Fundaţiei Române a Rinichiului, Bucureşti, 2006: 3311, 3314-3315, 3322-3325, 3325-3335, 3368-3374, 3374-3390, 3400-3404, 3406-3411,
2. **Ciocâlteu A** (sub redacţia), *Tratat de Nefrologie*, Editura Naţional, Bucureşti, 2006: 333
3. **Loeffler J, Sakallioglu O,** et al, Familial renal glucosuria: SLC5A2 mutation and evidence of salt-wasting. Kidney Int 2006, 69:852-855,
4. **Cooper C, Heilig CW**, Identification of a novel form of renal glucosuria with overexcretion of arginine, carnosine and taurine. Am J Kidney Disease, 2001: 1038-1043
5. **Ursea N** (sub redacţia), *Tratat de Nefrologie*, Volumul 3, Editura Fundaţiei Române a Rinichiului, Bucureşti, 2006: 3325-3335
6. **Brenner & Rector`s** – *The Kidney* – 8th edition, 1406-1418 SAUNDERS ELSEVIER, 2008: 1400-1405, 1406-1418, 1408-1409, 1409-1410, 1417-1419, 1420-1422, 1412-1413
7. **Beck J, Soumounou Y, Martel J** et al, Pex/PEX tissue distribution and evidence of a deletion in the 3' region of the Pex gene in X-linked hypophosphatemic mice,Invest1997, 99:1200-1209
8. **Sanjad SA, Kaddoura RE, Nayer HM**, et al, Fanconi's syndrome and glicogenosis associated with phosphorilase B kinase deficiency, 1993147:957-959
9. **Wilcken B, Smith A, Brown DA**, Urine screening for aminoacidopathies: is it beneficial? Results of along-term follow-up f cases detected by screening one milion babies. J Pediatr 1980, 97:492-497
10. **Ursea N,** Actualităţi in Nefrologie, Editura Fundaţiei "România de Mâine", 2000: 356-378
11. **Bettinelli A, Bianchetti M, Girardin E, Caringella A, Cecconi M, Applani AC, Pavanello L, Gastaldi R, Lama G,** Use of calcium excretion values to distinguish two form of primary renal tubular Hypokaliemic alkalosis: Bartter and Gitelman Syndrome, J Pediatr, 1992: 120 38-43
12. **Clive MD**. *Bartter syndrome: the unsolved puzzle*. AM J Kidney Dis, 1995: 25, 813-823
13. **Botero Veley M, Curtis JJ, Warnock DG.** Liddle's syndrome revised. A disorder of sodium reabsorbtion in the distal tubule. N Engl J Med 1994, 330: 178-181
14. **Knoers N, Monneens LAH**, A variant of nephrogenic diabettes insipidus: V2 receptor abnormality rescricted to the kidney. Eur J Pediatr, 1991, 150: 370-373

15. **Knoers N, Monneens LAH,** Nephrogenes diabetes insipidus:clinical symptoms, pathogenesis and treatment, Pediatr Nephrol, 1992, 6: 476-482

16. **Langlez JM; Balfe JW, Selander T, Raz PN; Clarke JTR,** *Autosomal recessive inheritence of nephogenic diabetes insipidus,* Am J Hum Genet, 1991, 38:90-94

17. **McKusickVA,** *Diabetes insipidus renal type I, Mendelian inheritance in man,* 9-th ed. Baltimore, Johns Hopkins University press, 1990: 1585-1590

18. **Koespell H, Gorbovlev V, Karbach U,** Polyspecific cation transporters in the proximal tubule, NDT, 2000; 15: 3-4

19. **Kokko JP,** Sodium chioride and water trasnport in the decending limb of Henle, J. Clin Invest 1999, 49, 1838-1846

20. **Mahan, JD, and Vernier, R.L.,** *Anionic sites in human Kidney: ex vivo perfusion studies,* Modern Pathology 1982, 2117-2124

# CAPITOLUL 9 - NEFROPATII VASCULARE

*CORINA MIHAELA GRĂUNŢANU, EUGEN MOŢA*

## Nefroangioscleroza benignă (NSAB)

***Definiţie***

Nefroangioscleroza benignă este nefropatia vasculară în care afectarea arteriolară renală este consecinţa unei hipertensiuni moderate cu evoluţie lentă.

***Anatomo-patologie***

Adaptarea arterelor la hipertensiune se face prin modificări ale lumenului şi /sau grosimii peretelui vascular, proces numit remodelare vasculară. Se pare că disfuncţia celulei endoteliale duce la eliberarea unor substanţe vasoactive: endoteline, prostacicline care iniţiază procesul de remodelare arterială. [2]

***Manifestări clinice şi biologice***

*Manifestări neurologice*: cefalee, insomnie, tulburări de memorie, vertij.

*Manifestări cardiovasculare*: HTA moderată, cu valori până la 200/100 mmHg, stabile, fund de ochi gradul II/III, zgomotul II întărit în focarul aortic, ritm de galop, semne EKG de hipertrofie ventriculară stangă.

*Manifestări renale*: polakiurie nocturnă, proteinurie 0, 5-1 g/ 24 ore, foarte rar depăşeşte 3g/24 ore, hematurie microscopică, rare leucocite şi rari cilindrii granuloşi şi hialini.

*Urografia intravenoasă* în fazele tardive evidenţiază rinichi de dimensiuni reduse cu contur regulat, simetrici.

*Arteriografia selectivă renală* este metoda de elecţie ce evidenţiază: artere subţiri, sinuoase, sau dispariţia patului vascular cortical.

*Puncţia biopsie renală* este utilă în cazul pacienţilor cu HŢA şi IRC, pentru diagnosticul diferenţial cu glomerulonefritele [2]

***Diagnostic***

Diagnosticul pozitiv se formulează pe baza modificărilor renale moderate, la un pacient cu HTA de peste 5 ani şi cu funcţie renală anterioară normală.

Diagnosticul diferenţial se face cu toate bolile renale ce dau HTA şi cu nefropatia ischemică. În favoarea NASB pledează: HTA apărută anterior proteinuriei, proteinurie sub 2g/24 ore, absenţa unui sediment urinar activ. [3]

***Evoluţie şi prognostic***

Prognosticul acestor pacienţi este ameliorat de tratamentul antihipertensiv care a încetinit evoluţia spre BCR. Factori de prognostic rezervat sunt: vârsta peste 60 ani, eRFG <40 ml/min, proteinuria peste 1g/24 ore şi persistenţa valorilor crescute ale presiunii arteriale (PA), peste 160 mmHg, în pofida tratamentului antihipertensiv. [3]

***Tratament***

Tratamentul are ca scop prezervarea funcţiei renale şi prevenirea complicaţiilor cerebro-vasculare ale HTA. Este necesară schimbarea stilului de viaţă: reducerea aportului de sodiu, scăderea în greutate, renunţarea la fumat. Valorile ţintă ale PA vor fi 135/80mmHg dacă proteinuria este între 1-3 g/24 ore şi 125/75 mmHg dacă proteinuria este peste 3g/24 ore. De obicei este nevoie de o terapie combinată pentru a atinge aceste ţinte. Cea mai recomandată combinaţie este IEC cu blocanţi ai receptorului 1 al angiotensinei (AT1) care au efect aditiv pe PA şi scad proteinuria. Acestă asociere are şi efecte adverse: creşterea retenţiei hidrosodate şi necesitatea utilizării diureticelor, riscul hiperpotasemiei şi al creşterii creatininei serice. În stadiul final al bolii cornice renale (stadiul 5) tratamentul constă în hemodializă, dializă peritoneală sau transplant renal.[2]

## Nefroangioscleroza malignă (NSAM)

***Definiţie***

Hipertensiunea arterială malignă (HTAM) sau NASM se caracterizează printr-o hipertensiune arterială severă cu valori peste 230/130 mmHg, cu fenomene neurologice severe (encefalopatie hipertensivă, retinopatie hipertensivă grad III-IV), cu insuficienţă cardiacă şi declin rapid al funcţiei renale.

***Fiziopatologie***

Există mai multe ipoteze în ceea ce priveşte fiziopatologia HTAM: ipoteza pierderii autocontrolului arteriolar renal (creşterea permeabilităţii peretelui arteriolar cu depunerea de fibrină în lumenul parietal), ipoteza mecanismelor paracrine şi autocrine (eliberarea de factori endoteliali locali, IL-1, IL-2), implicarea angiotensinei şi reninei (datorită valorilor sangvine cescute ale acestora), precum şi ipoteza pierderii echilibrului între aportul sodat şi pierderile urinare de sodiu, cu creşterea masivă a acestor pierderi şi apariţia hipovolemiei cu consecinţele ei hemodinamice. [2]

***Manifestări clinice şi biologice***

Debutul este brusc, cu instalarea unei hipertensiuni severe la un pacient cu HTA sau fără HTA cunoscută anterior.

*Starea generală este alterată*, cu scădere ponderală importantă şi sete explicată prin exces de angiotensină, hipovolemie.

*Semne neurologice*: cefalee persistentă, tremurături, convulsii, tulburări de vedere.

*Examenul fundului de ochi* evidenţiază leziuni de gradul III-IV, cu edem papilar ca semn caracteristic.

*Manifestări cardiovasculare*: HTA severă şi persistentă puţin influenţată de tratament, cu valori peste 230/130 mmHg, cu fenomene de edem pulmonar acut şi insuficienţă ventriculară stângă sau globală.

*Manifestările renale* sunt puţin specifice: hematuria este microscopică (la 20% din cazuri poate fi macroscopică), proteinuria între 0, 5-12 g/24 ore, caracteristic este o eliminare crescută de sodiu, potasiu şi apariţia, sau agravarea unei boli cornice de rinichi care evoluează rapid.

*Anomalii hematologice*: trombocitopenie, PDF în ser, scăderea fibrinogenului, anemie hemolitică de tip microangiopatic.

*Tulburări electrolitice*: hipokaliemie şi hiponatremie.

Se constată valori constant crescute ale *reninei, angiotensinei şi aldosteronului*.

*Arteriografia renală selectivă* evidenţiază arterele segmentare care prezintă defecte de umplere şi corticala neomogenă (sau nu se vizualizează).

*Puncţia biopsie renală* se practică pentru diagnosticul diferenţial cu bolile glomerulare, după scăderea valorilor tesionale [2]

***Diagnostic***

Diagnosticul pozitiv se formulează în prezenţa unei HTA severe puţin influenţată de tratament, cu evoluţie rapidă spre insuficienţă renală cronică şi exitus.

Diagnosticul diferenţial se face cu toate bolile renale ce dau HTA şi cu nefropatia ischemică.

***Evoluţie şi prognostic***

Tratamentul antihipertensiv a ameliorat mult prognosticul acestor pacienţi, durata de supravieţuire fiind de maxim 1 an la pacienţii netrataţi comparativ cu 50% supravieţuire peste un an la cei trataţi. Pacienţii prezintă un risc crescut de accidente cerebro-vasculare şi cardiace.

***Tratament***

Pacienţii necesită spitalizare obligatorie cu repaus la pat, monitorizarea PA, diurezei, eliminărilor urinare de sodiu şi potasiu. Scăderea valorilor PA se face treptat în 12-24 ore până la 160-140/100-90mmHg. Tratamentul *este parenteral* cu: nitroprusiat de sodiu 0,5-3 μg/Kgcorp/min, labetalol 2 ml/min în perfuzie lentă, furosemidul se administrează numai când există un bilanţ hidric şi sodat pozitiv, în EPA şi insuficienţă cardiacă în doză de 250-500 mg/zi.

Tratament *oral* constă în IEC, blocanţi ai receptorilor AGII, blocanţi ai canalelor de calciu, minoxidil- vasodilatator arterial. Tratamentul de întreţinere asociază obligatoriu o combinaţie de 2-3 hipotensoare [3]

## Boli tromboembolice ale arterelor renale

Obstrucţia arterei renale sau a ramurilor sale principale se realizează prin tromboze "in situ" sau prin embolie provenind din circulaţia sistemică şi se manifestă printr-un spectru variat de sindroame, de la injuria renală acută până la scăderea progresivă a funcţiei renale.

***Clasificarea bolilor tromboembolice ale arterei renale (adaptat după Jacobson -1996)***

*1.Tromboza arterei renale*

A) Spontană:

- arterioscleroza arterei renale
- displazia fibromusculară
- anevrism şi disecţie a aortei sau arterei renale
- vasculite: PAN, arterita Takayasu
- microangiopatii trombotice: sindromul hemolitic uremic, purpura trombotică trombocitopenică, sindrom antifosfolipidic, rejetul acut al grefei renale

B) Indusă:

- post-traumatică
- post-transplant
- post-revascularizaţie arterială,
- după angiografie sau angioplastie transluminală

2. *Embolism*

A) Surse cardiace:

- tulburări de ritm
- valvulopatii

- endocardite
- trombi intracardiaci

B) Alte surse:

- boala ateroembolică,
- emboli de grăsime
- emboli tumorali

C) Embolizare terapeutică renală.

## *Hipertensiunea renovasculară şi nefropatia ischemică*

### *Definiţie*

Hipertensiunea renovasculară (HTRV) reprezintă creşterea cronică a presiunii sangvine sistemice datorită unui obstacol la nivelul arterei renale (stenoza de arteră renală).

Nefropatia ischemică (NI) este o formă de boală cronică de rinichi secundară hipoperfuziei cronice a rinichilor, datorită unei stenoze de arteră renală semnificativă hemodinamic (>50%).

### *Etiologie*

Stenoza de arteră renală apare cel mai frecvent secundar aterosclerozei şi fibrodisplaziei arterei renale:

*a) Stenoza ateromatoasă* este localizată în porţiunea proximală a arterei sau la nivelul ostiumului. Prevalenţa ei se corelează cu prezenţa *factorilor de risc cardiovascular* (*dislipidemiile şi diabetul zaharat, fumatul, HTA)* şi a *a bolii vasculare periferice.*

*b) Stenoza prin displazie fibro-musculară* este o boală vasculară neaterosclerotică şi neinflamatorie, care afectează mai ales arterele de calibru mic şi mijlociu, la femeile tinere, de rasă albă. Din punct de vedere anatomo-patologic, în funcţie de localizarea predominantă a displaziei în peretele arterial, se definesc trei tipuri de fibrodisplazie: intimală, medială (60%) şi periadventiceală.[4]

### *Fizipatologie*

Goldblatt a efectuat studii experimentale pe animale în anul 1934 şi a demonstrat că stenoza experimentală a arterei renale determină HTA prelungită, dar potenţial reversibilă după corectarea stenozei. Acesta a realizat mai multe modele experimentale, corespunzând mai multor situaţii:

- doi rinichi, o pensare: pensarea unilaterală a arterei renale, celălalt rinichi fiind expus la HTA
- doi rinichi, două pensări: pensarea ambelor artere renale
- un rinichi, o pensare: pensarea unei artere renale şi ablaţia celuilalt rinichi.

a) *Modelul doi rinichi şi o pensare* se apropie cel mai mult de hipertensiunea renovasculară unilaterală. Evoluţia sa are loc în trei faze:

1) în faza iniţială stenoza de arteră renală determină eliberarea de angiotensină şi aldosteron, cu diminuarea secreţiei de sodiu în rinichiul aflat în aval de stenoză. Rinichiul sănătos tinde să compenseze aceste efecte prin oprirea sintezei şi secreţiei de renină şi creşterea natriurezei. În această fază, HTA este dependentă de hiper-secreţia de renină, fiind sensibilă la blocarea SRAA obţinută prin îndepărtarea pensei, prin administrarea de IECA sau a unui antagonist al receptorilor angiotensinei II;

2) în cursul celei de-a doua faze, nivelul reninei şi angiotensinei II are tendinţa să se diminueze, dar hipertensiunea rămâne totuşi dependentă de renină; rinichiul sănătos reacţionează prin creşterea retenţiei sodate datorită valorilor crescute ale reninei.

3) în a treia fază, secreţia de renină este inhibată şi apar modificări structurale importante ale peretelui arteriolar, iar în rinichiul sănătos se dezvoltă deja leziuni de nefroangioscleroză care pot genera ele însele HTA.

b) *Modelele un rinichi-o pensă şi doi rinichi-două pense*

In aceste două modele, stenoza antrenează o creştere a secreţiei de renină ce are ca efect creşterea concentraţiei de angiotensină II şi de aldosteron, acestea conducând la creşterea reabsorbţiei sodate şi hipervolemie. Presiunea sistemică creşte până ce presiunea de perfuzie în aval de pensare ajunge la valoarea iniţială; HTA este volum-dependentă în aceste modele, iar îndepărtarea penselor scade presiunea arterială proporţional cu importanţa natriurezei pe care a provocat-o. [16]

In ultimii ani, atenţia a fost îndreptată către factorii non-tradiţionali ai nefropatiei ischemice, microinflamaţia şi evenimentele microvasculare. Producerea de specii reactive de oxigen, tulburările determinate de ischemie/reperfuzie şi modularea turnoverului matricei renale au fost propuse ca promoteri ai insuficienţei renale. [17]

***Paraclinic***

Determinarea *activităţii reninei plasmatice* (cu sau fără activare cu IECA) şi *scintigrafia renală după administrare de IECA* (captopril sau enalapril) - au o valoare redusă pentru diagnosticul NI, fiind practic abandonate astăzi.

*Urografia şi ecografia* renală evidenţiază unul sau ambii rinichi subdimensionaţi.

*Ecografia-duplex a arterelor renale* (în mod B şi Doppler) este indicată în evaluarea pacienţilor cu SAAR deoarece este neinvazivă, ieftină şi are o sensibilitate şi o specificitate înaltă. Suspiciunea de SAAR se ridicată când viteza

sistolică maximă în arterele renale este > 180 cm/s şi raportul vitezelor sistolice renală/ aortică > 3,5. Eco-duplex are, de asemenea, valoare predictivă pentru succesul angioplastiei renale; astfel, dacă indicele de rezistivitate în circulaţia intrarenală este mai mare de 0,80, la 70 % din pacienţi TA nu va scădea după angioplastie, iar la 80% dintre subiecţi, funcţia renală se va ameliora. [20]

*Tomografia computerizată spirală* prezintă o bună sensibilitate şi specificitate pentru diagnosticul SAAR, însă datorită *nefrotoxicităţii* substanţei de contrast iodate este de evitat la pacienţii cu boală cronică de rinichi > stadiul 3.

*Angiografia prin rezonanţă magnetică nucleară (RMN),* folosind *gadoliniu* ca substanţă de contrast, are o sensibilitate şi o specificitate înalte, este neinvazivă şi potenţial non-nefrotoxică. [19,21]

*Angiografia renală convenţională, cu substanţă de contrast* rămâne „standardul de aur" în diagnosticul stenozei de arteră renală.

*Biopsia renala* este contraindicată. [4]

***Diagnostic***

Elementele clinice sugestive pentru diagnosticul de SAAR şi nefropatie ischemică sunt reprezentate de prezenţa unei insuficienţe renale la un pacient vârstnic, hipertensiv, asociată cu:

- alte manifestări clinice de ateroscleroză: cardiopatie ischemică, boală cerebro-vasculară sau boală vasculară periferică
- agravarea insuficienţei renale sub tratament antihipertensiv (în special cu IECA) sau după cateterism arterial
- HTA refractară la asocierea a trei hipotensoare, HTA accelerată sau malignă
- rinichi de dimensiuni reduse asimetrici, proteinurie minimă sau absentă
- episoade recurente de edem pulmonar acut
- sufluri abdominale. [2]

Diagnosticul diferenţial se face cu toate afecţiunile care asociază HTA şi boală cronică de rinichi ≥ stadiul 3 la un vârstnic: nefroangioscleroză, nefropatie diabetică, glomerulosclerozăă focală şi segmentară.

Factori predictivi de stenoză de arteră renală semnificativă (>50%) sunt:

- existenţa stenozelor aortice
- hipertensiunea
- creatinina >1.07 mg/dl
- existenţa a 2-3 stenoze arteriale coronariene. [18]

***Tratament***

Tratamentul poate fi medical şi chirurgical. Tratamentul are ca scop prezervarea pe o perioadă de timp cât mai lungă a funcţiei renale şi prevenirea complicaţiilor cardiace şi cerebrale ale HTA.

*Tratamentul medical* se efectuează la pacienţii care au contraindicaţii pentru revascularizare chirurgicală şi necesită de obicei o asociere de mai multe antihipertensive. Medicamentele antihipertensive cele mai recomandate sunt IEC şi diureticele. Riscul de declin al funcţiei renale la pacienţii trataţi cu IEC este redus, numai 2-6% din pacienţi prezintă IRA semnificativă care necesită întreruperea medicaţiei şi la majoritatea pacienţilor funcţia renală se stabilizează sau se ameliorează după 2 luni. După iniţierea tratamentului cu IEC, monitorizarea creatininemiei şi potasemiei este obligatorie; se va întrerupe tratamentul dacă creatinina va creşte cu peste 30% din valoarea iniţială. Tratamentul factorilor de progresie a bolii cronice de rinichi este obligatoriu: tratamentul dislipidemiei cu statine, tratamentul cu antiagregante plachetare.

*Tratamentul chirurgical* are indicaţie în condiţiile unei stenoze semnificative (>50%) la pacienţii cu HTA greu controlată terapeutic, cu edeme pulmonare recurente şi la care stenoza se agravează sub tratament medicamentos. Pacienţii cu creatinină peste 3mg/dl, cu rinichi de dimensiuni reduse sub 8cm, cu insuficienţă renală asociată cu diabet zaharat sau insuficienţă cardiacă, au indicaţie de tratament medicamentos datorită procentelor crescute de eşec al terapiei prin revascularizare.

## Vasculitele sistemice

***Definiţie***

Vasculitele reprezintă un grup de boli caracterizate prin leziuni vasculare induse de un proces inflamator localizat la nivelul unuia sau mai multor organe, inclusiv rinichiul. Vasele renale au dimensiuni variabile, dar şi mecanismele patogenice implicate sunt variate: când sunt afectate vasele mici se dezvoltă o glomerulonefrită focală necrotizantă şi când sunt afectate vasele mari apar infarctele renale.[1]

***Clasificare (Chappel Hill, 1993) în funcţie de dimensiunea vaselor implicate:***

*1. Vasculite ale vaselor mari:*

*- Arterita temporală cu celule gigant (arterita Horton).* Arterita granulomatoasă a aortei şi a ramurilor ei principale precum arterele carotide. Afectează în special artera temporală.

- *Arterita Takayasu*. Inflamaţie granulomatoasă a aortei şi ramurilor ei principale. Implică ramurile toracice sau abdominale ale aortei.

2. *Vasculite ale vaselor medii:*

- *Poliarterita nodoasă (PAN)* reprezintă o inflamaţie necrozantă a arterelor de calibru mediu şi mic, serologie pozitivă pentru infecţia cu virus hepatitic B.

- *Boala Kawasaki*. Arterită a arterelor de calibru mare, mediu şi mic, în special arterele coronare, asociată unui limfom cutaneo-mucos, frecventă la copii.

3. *Vasculite ale vaselor mici:*

- *Granulomatoza Wegener*. Vasculită necrozantă a vaselor de calibru mic şi mediu ce afectează tractul respirator superior şi inferior. Afectarea renală este frecventă şi constă în glomerulonefrită necrotizantă pauci-imună.

- *Sindromul Churg-Strauss*. Inflamaţie granulomatoasă cu eozinofile care cuprinde vasele de calibru mediu şi mic de la nivelul arborelui respirator. Afectarea renală constă în glomerulonefrită necrotizantă.

- *Poliangeita microscopică (PAM)* este o vasculită sistemică ce cuprinde capilarele, venulele şi vasele de calibru mic. Afectarea renală, glomerulonefrita necrozantă, este foarte frecventă.

- *Purpura Henoch-Schőnlein*. Vasculită ce afectează vasele mici, cu depozite de complexe imune care contin IgA. Prezintă manifestări cutanate, articulare, intestinale şi renale.

- *Vasculita din crioglobulinemia esenţială*. Vasculită mediată prin complexe imune ce conţin crioglobuline, asociată cu crioglobulinemie. Afectarea cutanată şi glomerulară este frecventă.

- *Angeita de hipersensibilizare*. Purpura cutanată este izolată, fără glomerulonefrită sau vasculită sistemică. [1]

## *Poliarterita nodoasă (PAN)*

### *Definiţie*

PAN este o vasculită sistemică necrozantă ce afectează arterele musculare de calibru mediu şi mic.

### *Etiopatogenie*

Poliarterita nodoasă poate fi primitivă sau secundară:

- VHB (10-30%)
- Alte virusuri: CMV, VHC, herpes-virusuri, HIV, parvovirus B19
- Neoplazii
- Sindroame mielodisplazice (leucemia mielo monocitară cronică). [4]

Patogenia PAN este neclară. Se presupune că ar fi implicate depozitele de complexe imune Ag-Ac, antigenul fiind reprezentat de AgHBs. De asemenea, în PAN sunt crescute nivelele serice ale citokinelor inflamatorii (IL-2, IFN-alfa).

***Anatomie patologică***

Leziunile vasculare apar la nivelul arterelor interlobulare şi arcuate; în stadiul acut, apare necroza fibrinoidă a mediei şi intimei, în stadiul cronic, apare organizare fibroasă.

Leziunile glomerulare pot fi distructive sau proliferative. Leziunile tubulare constau în dilataţii şi atrofii epiteliale, leziunile interstiţiale constau în infiltrate cu neutrofile şi eozinofile. În imunoflorescenţă se constată depozite de fibrinogen, C3, IgG, IgM.[2]

***Tablou clinic***

Debutul poate fi brutal, cu infarct miocardic acut sau abdomen acut. În perioada de stare tabloul clinic cuprinde:

- *Simptome generale*: scădere ponderală, febră, astenie
- *Rinichi*: HTA renovasculară, rinichi mic vascular, BCR
- *Cardio-vascular*: tulburări de ritm, angină pectorală, miocardită
- *Digestiv*: colecistite, pancreatite, ulceraţii, hemoragii
- *Ficat şi splină*: hepatomegalie, splenomegalie
- *Sistem nervos*: crize convulsive, manifestări de focar, tulburări psihice, polinevrite
- *Articulaţii*: artralgii, mialgii
- *Pulmonar*: participare secundară
- *Piele*: modificări vasculare, noduli eritematoşi
- *Sânge*: anemie, leucocitoză, eozinofilie. [4]

***Paraclinic***

- *VSH* accelerat, proteina C reactivă crescută, hiper-alfa2 globulinemie, hipergamaglobulinemie
- ANCA se întâlnesc rar; după unii autori, nu sunt caracteristici PAN şi reprezintă un criteriu de diagnostic diferenţial PAN vs PAM.
- CIC în 50% din cazuri, FR rareori prezent,
- Ag HBs pozitiv în 30% din cazuri;
- Radiografie pulmonară: infiltrate pulmonare şi cavităţi secundare
- Urografie: infarct renal, atrofie segmentară
- EMG evidenţiază o afectare de tip axonal, predominant la membrele inferioare, cu diminuarea potenţialelor de acţiune senzitive şi motorii, dar cu viteză de conducere nervoasă normală sau uşor scăzută.

- *Angiografia renală selectivă* evidenţiază anevrisme ale arterelor arcuate sau interlobare, patognomonice pentru PAN clasică

- *Biopsia* cutanată, musculară, renală permite diagnosticul de certitudine.[2]

***Diagnostic***

*Criterii de diagnostic* (American College of Rheumatology, *1990)*

- *Scădere ponderală* > 4 kg, fără legătură cu modificarea dietei sau cu alţi factori;
- *VHB* - Ag HBs sau Ac HBs în ser;
- *Livedo reticularis la nivelul* membrelor sau trunchiului;
- *Mialgii* difuze (exceptând centurile), astenie musculară; mono- sau polineuropatie;
- *HTA* cu TAD > 90 mmHg;
- *Insuficienţă renală* în absenţa deshidratării sau obstrucţiei;
- *Dureri testiculare,* spontane sau la palpare, în absenţa unei cauze infecţioase sau traumatice;
- A*nevrisme* sau ocluzii ale arterelor viscerale;
- *Biopsia arterială* a unei artere de calibru mediu/mic - infiltrat inflamator cu polinucleare/mononucleare.

Diagnosticul de PAN necesită prezenţa a *cel puţin trei dintre aceste zece criterii.*

*Diagnosticul diferenţial* trebuie efectuat în special cu poliangeita microscopică:

- în PAN sunt prezenţi rareori ANCA, spre deosebire de PAM unde se întâlnesc frecvent
- atgHBs este prezent în PAN şi nu este întâlnit în PAM
- microanevrismele, HTA renovasculară, neuropatia periferică se întâlnesc în PAN şi nu în PAM
- hemoragiile pulmonare, GNRP se întâlnesc frecvent în PAM

***Evoluţie. Prognostic***

Recăderile sunt rare (< 20%). În *formele severe de PAN* poate surveni decesul, ca urmare a *afectării tractului digestiv* sau datorită *complicaţiilor infecţioase* secundare tratamentului imunosupresiv (septicemii, infecţii virale, pneumonie cu *Pneumocystis carinii).* [4]

Criterii de gravitate - scorul FFS *(five factor score):*

- proteinurie > 1 g/24 h;
- creatinina serică > 1,5 mg/dl;
- cardiomiopatie;

- afectare digestivă severă;
- afectare SNC.

FFS=0- cei 5 factori sunt absenţi

FFS=1- un factor prezent

FFS=2- doi sau mai mulţi factori prezenţi.

Mortalitatea este crescută când FFS=2 (46%).

***Tratament***

**PAN asociată infecţiei cu VHB**

Tratamentul cu prednison şi imunosupresoare stimulează replicarea virală şi evoluţia hepatitei spre ciroză. De aceea se administrează o cură scurtă de prednison (1mg/Kgcorp/zi o săptamână, cu reducerea progresivă în urmatoarea săptămână), asociată cu agenţi antivirali (lamivudina sau interferon- alfa timp de 3 săptămâni) şi plasmafereză (la cei cu creatininemia mare). [2]

**PAN neasociată infecţiei VHB**

Creşterea supravieţuirii a fost observată la asocierea corticoterapiei cu imunosupresoare.

In formele cu afectarea organelor vitale tratamentul de inducţie implică, de regulă, *metilprednisolon* i.v. 15 mg/kgcorp/zi (perfuzat în 60 min) x 1-3 zile. *Corticoterapia orală (prednison)* se administrează în doză de 1 mg/kg/zi, în priză unică, matinală. După obţinerea remisiunii clinice şi biologice (normalizarea sindromului inflamator), de obicei, după circa o lună, se poate începe reducerea treptată a dozelor, cu 2,5 mg la 7 zile până la 0,5 mg/kgcorp/zi, apoi se scade cu 2,5 mg la 7 zile - până la 20 mg/zi, cu 1 mg la 7 zile - până la 10 mg/zi şi cu 1 mg pe lună - până la sevraj complet. Tratamentul se poate sista în 12 luni. [4]

In formele cu prognostic sever (scor FFS > 1), *ciclofosfamida* se asociază corticoterapiei pe o perioada de 12 luni. Se administrează fie per os 2 mg/kgcorp/zi, fie (de preferinţă datorită scăderii toxicităţii) i.v în bolusuri intermitente. Dozele, frecvenţa bolusurilor şi numărul total al acestora se ajustează în funcţie de reducerea funcţiei renale, de hemoleucogramă şi de răspunsul anterior la ciclofosfamidă.[2]

*Alte imunosupresoare* (azatioprina, metotrexatul etc.) nu sunt recomandate.

*Plasmafereza* poate fi utilă în PAN refractare la tratamentul convenţional.

*Este necesară* profilaxia pneumocistozei (cu trimetoprim/sulfametoxazol, 160/800 mg x 3/săptămână), administrarea IECA în HTA renovasculară, nutriţia parenterală (în cazurile cu afectare digestivă severă şi malnutriţie), prevenirea şi combaterea efectelor adverse ale tratamentului imunosupresor (infecţiile).[4]

Infliximabul, anticorp monoclonal himeric anti- TNF alfa, poate fi utilizat când tratamentul convenţional nu are efect.[23]

## Granulomatoza Wegener (GW)

### Definiţie

GW este o angeită necrotizantă granulomatoasă asociată cu ANCA, ce afectează vasele de calibru mic, în care domină afectarea căilor aeriene superioare, inferioare şi afectarea renală.

### Etiopatogenie

Etiologia bolii este necunoscută, fiind implicate antigene bacteriene (portajul nazal de stafilococ aureu este considerat cauza principală) [7], deficitul de alfa-1 antitripsină (inhibitor al proteinazei 3 din citoplasma neutrofilelor) [8], inhalarea prafului de siliciu. Mecanismul patogenic este cel al inflamaţiei produsă prin complexe immune sau prin ANCA.[9]

### Anatomie patologică

GW este o vasculită necrotizantă şi granulomatoasă ce afectează arterele mici, arteriolele, venulele şi unele capilare [9]. În rinichi se remarcă necroze fibrinoide focale şi segmentare, glomerulare şi la nivelul arteriolelor aferente, arterelor şi venelor interlobulare.[2] Depozitele de complement nu sunt rare în vasculitele ANCA şi se asociază cu o afectare renală severă. [26]

### Tablou clinic

*Debutează* cu afectare în sfera ORL sau pulmonară în absenţa infecţiilor, cu agravare progresivă, rezistentă la antibiotice;

*Afectarea renală*: sediment urinar activ cu hematurie, >5 eritrocite/câmp, proteinurie, cilindri eritrocitari sau granuloşi, insuficienţă renală rapid progresivă;

*Afectarea ORL:* obstrucţie nazală, rinoree cronică, cu cruste şi hemoragii; ulceraţii nazale, faringiene şi bucale; deformarea nasului *în şa;* sinuzită frontală, etmoidală şi sfenoidală (de la o formă banală la una extensivă, cu distrucţie osoasă); perforaţia septului nazal; otalgii, otită

*Afectarea pulmonară:* dispnee, hemoptizii, tuse; noduli şi infiltrate pulmonare adesea excavate, multiple, bilaterale;sindroame lichidiene pleurale;

*Afectarea cardiacă*: pericardită acută sau cronică, infarct miocardic;

*Afectarea neurologică*: multinevrită, polinevrită, hemoragii cerebro-meningee, AVC ischemice

*Afectarea cutanată*: purpură vasculară, ulceraţii, noduli subcutanaţi, livedo, papule, vezicule, necroze cutanate secundare trombozelor vasculare. Biopsia din piele: vasculită leucocitoclazică. Biopsia din noduli: granulom;

*Afectarea articulară*: artralgii/poliartrită neerozivă şi nedeformantă;

*Altele*: vasculită retiniană, stenoze ureterale, orhită, prostatită, epididimită, ulceraţii rectale, colice sau intestinale, hemoragii şi perforaţii digestive, miozită.[4]

***Explorări paraclinice***

- *Sindromul inflamator*: VSH accelerată şi trombocitoza sunt singurele elemente aproape constante, leucocitoză, anemie inflamatorie;
- *Factor reumatoid* pozitiv în 50% din cazuri,
- *CIC* prezente
- *Sindromul nefritic*: proteinurie, hematurie >5 eritrocite/câmp, cilindrii granulocitari sau eritrocitari
- *ANCA*, de obicei, de tip c-ANCA, cu specificitate anti-PR3. Numai 10% din pacienţi sunt ANCA negativi. Sunt importanţi atât pentru diagnostic cât şi pentru evoluţie. Ca şi în PAM, creşterea titrului seric al ANCA precede recăderile, iar persistenţa unui titru crescut într-o perioadă de remisiune indică risc mare de recădere. Negativarea ANCA se asociază cu un risc mic de recădere. Până la 40% din pacienţi pot asocia anticorpi anti–MBG ce se pretează la confuzii de diagnostic cu sindromul Goodpasture.
- *Examenul histologic* permite diagnosticul de certitudine. Biopsiile se practică în organele afectate: pulmonară (nodul, parenchim), nazo-sinusală, cutanată, renală sau neuromusculară. Biopsia renală evidenţiază o *glomerulonefrită necrozantă focala pauci-imuna cu proliferare extracapilară* şi precizează extinderea leziunilor şi a caracterului acestora (acute, inflamatorii sau cronice, fibroase).
- *Modificări radiologice specifice:* sinuzita, eroziuni osoase ale piramidei nazale, leziuni pulmonare (noduli, infiltrate, cavităţi). [2]

***Criterii de diagnostic* (American College of Rheumatology, *1990)***

- *Afectarea orală sau nazală*: ulceraţii nazale, bucale sau secreţie nazală sangvinolentă sau purulentă;
- *Anomalii radiologice pulmonare*: noduli, infiltrate, caverne;
- *Afectare renală*: hematurie microscopică, cilindri hematici;
- La biopsia de arteră, *inflamaţie granulomaloasă*: granuloame vasculare, perivasculare sau extravasculare.

Prezenţa a două dintre aceste patru criterii permite diagnosticul de GW (cu o sensibilitate de 88% şi o specificitate de 92%).

***Evoluţie. Prognostic***

Fără tratament evoluează spre exitus în câteva luni. Boala cronică de rinichi în stadiul final apare la 25% din cazuri. Sub tratament imunosupresor, supravieţuirea la 1 an este > 80%. [2] Predictori pentru o evoluţie nefavorabilă sunt vârsta, sexul masculin, valorile creatininei serice la debut şi severitatea diagnosticului conform cu scorul de activitate *Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)* [11]. Valoare predictivă o au biopsia renală iniţială: leziunile acute se recuperează mai bine, iar leziunile cornice se corelează cu prognosticul negativ. De asemenea, nivelul anticorpilor PR-3 ANCA de la debut au valoare predictivă cu privire la declinul funcţiei renale. [13] Evoluţia este marcată de recăderi care sunt mai frecvente decât în PAM şi de complicaţii (insuficienţa respiratorie, complicaţii infecţioase legate de tratamentul imunosupresor).

## Poliangeita microscopică (PAM)

***Definiţie***

Vasculită necrozantă sistemică non-granulomatoasă, asociată cu ANCA, ce afectează vasele mici (arteriole, capilare, venule). Afectarea renală este dominantă şi se asociază cu manifestări pulmonare, articulare şi digestive.

***Etiopatogenie***

Etiologia bolii este necunoscută. Mecanismul patogenic este immunologic prin anticorpi ANCA, majoritatea de tip MPO-ANCA; în 40% din cazuri se asociază cu anticorpi anti-membrană bazală glomerulară.

***Anatomie patologică***

PAM se caracterizează prin leziuni de glomerulonefrită necrozantă focală pauci-imună cu proliferare extracapilară.

***Manifestări clinice***

*Manifestări generale*: febră, alterarea stării generale;

*Afectarea renală e*ste dominantă, se caracterizează printr-o *glomerulonefrită rapid progresivă* (GNRP), cu proteinurie, hematurie, cilindrurie, insuficienţa renală care se agravează rapid, în absenţa tratamentului;

*Afectarea ureterală* constă în afectare vasculara a pereţilor ureterali, cu formarea de stenoze ureterale. Când sunt bilaterale determina anurie. Uneori pot fi asimptomatice, ducând la boală cronică de rinichi de cauză obstructivă.

*Afectarea pulmonară* constă în *hemoragii alveolare*, hemoptizii, dispnee şi anemie. Se datorează unei vasculite a arterelor bronşice şi tardiv apare fibroza pulmonară. În aceste situaţii trebuie făcut diagnosticul diferenţial cu sindromul Goodpasture.

*Afectare digestivă* (dureri abdominale, diaree, hemoragii digestive).

*Afectare ORL* (dureri faringiene, ulceraţii bucale, epistaxis, sinuzită).

*Alte manifestări*: purpură, artralgii, mialgii, neurologică (periferică, SNC), cardiacă (pericardită, miocardită) [4].

***Explorări paraclinice***

- *Sindrom inflamator:* VSH crescut, CRP crescută, anemie normocromă, normocitară, uneori eozinofilie (14%);

- *Factorul reumatoid* este prezent în 50% din cazuri şi Ac antinucleari pot fi prezenţi în 30% din cazuri; *Complementul* seric este normal.

- *Afectarea renală* se manifestă prin declin rapid al funcţiei renale, proteinurie, hematurie;

- *ANCA* (70%), de tip p-ANCA, anti-MPO (60%). Prezenţa *p-ANCA* de tip *anti-MPO* are o sensibilitate de 85% şi o specificitate de 98% pentru diagnostic. Absenţa ANCA se asociază cu un risc mic de recădere. Creşterea titrului ANCA precede recăderile, iar persistenţa unui titru crescut într-o perioadă de remisiune indică risc mare de recădere.

- *Puncţia-biopsie renală* relevă o *GN necrozantă focală pauciimună asociată cu proliferare extracapilară (*crescents*).* [3]

***Evoluţie. Prognostic***

*Decesul* poate surveni ca urmare a *afectării unor organe vitale* în cadrul vasculitei (insuficienţă renală, hemoragii alveolare) sau ca urmare a unei *complicaţii iatrogene* (pneumonia cu *Pneumocystis).*[4] Evoluţia este severă când se asociază la leziunile glomerulare cele arteriale, arterele renale arcuate, interlobulare, similare cu cele din PAN. În PAM *recăderile* sunt frecvente (30-40%) spre deosebire de PAN şi pot afecta alt organ, deosebit de cel afectat iniţial. *Prognosticul* poate fi estimat prin scorul FFS (Five factor score). Factorii de prognostic sunt reprezentaţi de: cardiomiopatie, afectarea SNC, afectarea severă a tubului digestiv (hemoragie, perforaţie, pancreatită), creatininemia peste 1.5 mg/dl, proteinurie> 1g/zi. [4]

- FFS=0 când cei 5 factori sunt absenţi
- FFS=1 când este un factor prezent
- FFS=2 când sunt prezenţi 2 sau mai mulţi factori. [2]

## *Sindromul Churg –Strauss*

### *Definiţie*

Sindromul Churg-Strauss (SCS) este o inflamaţie granulomatoasă sistemică cu eozinofile asociată cu vasculită necrozantă a vaselor de calibru mediu şi mic, astm şi eozinofilie sangvină.

### *Etiopatogenie*

Cauza bolii este necunoscută. Se presupune existenţa unei hipersensibilizări la anumite Ag exogene inhalate. La pacienţii cu SCS se pot evidenţia antecedente alergice personale (64%) sau familiale. Este o vasculită mediată prin ANCA, care se întâlnesc în 50% din cazuri, de obicei, de tip p-*ANCA* (anti-MPO).

### *Anatomie patologică*

Leziunile vasculare sunt asemănătoare celor din PAN, la care se asociază granuloame extravasculare formate din eozinofile. Leziunile renale sunt de GN focală necrotizantă.

### *Manifestări clinice*

Boala evolueaza în *trei faze. În* faza iniţiala, pacientul prezintă *astm bronşic şi alte manifestări alergice,* apoi, apar *eozinofilia şi infiltratele pulmonare* şi în final, uneori după mai mulţi ani de la apariţia astmului, se instalează *manifestările sistemice* ale SCS. [4]

Tabloul clinic este dominat de afectarea pulmonară.

*Manifestări pulmonare: astmul* este sever, necesită de obicei corticoterapie inhalatorie sau sistemică şi precede cu câţiva ani apariţia vasculitei. *Opacităţile pulmonare* sunt migratorii şi se datorează unor infiltrate cu eozinofile. *Revărsatele pleurale* au caractere de exudat şi citologie foarte bogată în eozinofile (> 80%). [4]

*Manifestări neurologice.* Neuropatia periferică afectează 50% dintre pacienţi şi se manifestă prin dureri cu caracter de arsură sau parestezii. *Afectarea SNC* este secundară unei vasculite cerebrale şi constă în hemoragii cerebrale sau meningeale, epilepsie.

*Manifestările renale* sunt de frecvenţă şi gravitate mai redusă comparativ cu PAN, reprezentate de hematurie, proteinurie, rareori HTA şi IRC. [2]

*Manifestări cutanate*: purpură, sindrom Raynaud, urticarie, *livedo reticularis,* gangrene digitale;

*Manifestările cardiace* constau în pericardită, miocardită (cu granuloame sau infiltrate interstiţiale cu eozinofile), arterită coronară. Endocardul, nu este afectat.

*Manifestări gastrointestinale sunt frecvente (*30%), apar sub formă de dureri abdominale, diaree, melenă, perforaţii digestive, ulcere duodenale şi jejunale multiple, greţuri, vărsături;[4]

*Altele:* artralgii, artrită (rar) la nivelul articulaţiilor mari, non-destructivă şi non-erozivă, mialgii, sinuzită maxilară, rinită alergică, polipoză sinusală, vasculită retiniana, noduli conjunctivali;

***Explorari paraclinice***

- anemie moderată, leucocitoză cu eozinofilie >1500/mm³
- VSH, fibrinogen crescute
- IgE crescute
- p-ANCA (anti-MPO)
- Radiografie pulmonară cu infiltrate pulmonare fugace bilaterale
- Lavajul bronhoalveolar evidenţiază un *lichid bogat în eozinofile* [2]

***Criterii de diagnostic al Sindromului Churg –Strauss***

- Astm bronşic
- Eozinofilie >10%
- Infiltrate pulmonare migratorii
- Neuropatie
- Sinuzită
- Granuloame extravasculare.

Diagnosticul de SCS se formulează pe prezenţa a minim 4 din cele 6 criterii.

***Diagnosticul diferenţial al vasculitelor ANCA mediate se face cu:***

- lupusul eritematos sistemic
- embolia cu colesterol
- embolia din mixomul atrial
- embolia din anevrisme micotice
- endocardita bacteriană
- limfoame maligne
- purpura Henoch-Schönlein
- crioglobulinemia mixta esenţială
- septicemia

**Tratamentul vasculitelor asociate cu ANCA**

*Principii generale.* Tratamentul se efectuează în funcţie de: severitatea afecţiunii, etiologia, extensia bolii, evoluţia şi rezultatele anterioare. Tratamentul în vasculitele asociate ANCA se poate împărţi în trei faze:

- Terapia de inducţie a remisiunii;
- Terapia de menţinere a remisiunii;
- Terapia recidivelor.

***Terapia de inducţie a remisiunii***

1. În *vasculitele cu afectare renală şi/sau a altor organe şi sisteme, (vasculite generalizate) se recomandă asocierea, prednison + ciclofosfamidă:*

- *prednison* p.o. 1 mg/kgcorp/zi, cu scădere progresivă, până la 0,25 mg/kgcorp/zi după 12 săptămâni

- *ciclofosfamida* p.o. 2 mg/kgcorp/zi.

*Hemoleucograma trebuie efectuată* săptămânal în prima lună de tratament, apoi lunar pentru evaluarea toxicităţii medulare. Când leucocitele sunt < 4.000/mm$^3$, se sistează sau se reduce doza de ciclofosfamidă p.o. Pentru reducerea efectelor toxice, ciclofosfamida se poate administra în bolusuri repetate la 2-3 săptămâni-15 mg/kgcorp/bolus.

Cea mai importantă reacţie adversă a ciclofosfamidei este carcinomul vezical. Pentru prevenirea toxicităţii vezicale, se recomandă asocierea de MESNA şi hidratare abundentă, 3 litri/zi, înainte şi după perfuzia ciclofosfamidei. Dacă leucocitele sunt < 4.000/mm$^3$, bolusul de ciclofosfamidă respectiv nu se mai administrează, iar bolusul următor se face în doză mai mică cu 25% (sau cu 50%, dacă GA < 3.000/mm$^3$).

In protocolul CYCAZAREM ciclofosfamida este înlocuită după 3-6 luni cu azatioprină 2-3 mg/kgcorp/zi.

2. In *vasculitele fără afectare renală importantă (creatininemia < 2mg/dl) care afectează mai multe organe şi sisteme, dar fără o insuficienţă iminentă a organelor vitale se recomandă asocierea* prednison + metotrexat:

- *prednison* p.o. 1 mg/kgcorp/zi, cu scădere progresivă;
- *metotrexat* în doză iniţială 0,3 mg/kgcorp (maxim 15 mg/săptămână), o dată pe săptămână; doza se creşte cu 2,5 mg/săptămână până la o doză de întreţinere de 20-25 mg/săptămână. Efectele favorabile au fost similare ciclofosfamidei, fiind recomandat numai la cei cu creatinina <2 mg/dl.

Analizele care trebuie urmărite periodic, în timpul tratamentului cu metotrexat,sunt: hemograma, GOT, GPT, electroforeza proteinelor serice şi creatininemia. Doza de metotrexat este recomandabil să se întrerupă sau să se reducă cu 50% în caz de: leucopenie (< 3.500/mm$^3$ şi/sau neutrofile < 2.000/mm$^3$), trombocitopenie (< 150.000/mm$^3$), transaminaze crescute, hipoalbuminemie, afectare pulmonară sau hemoragii gastrointestinale. [4] Pacienţii trataţi cu metotrexat au avut o rată de recăderi semnificativ mai mare comparativ cu cei trataţi cu ciclofosfamidă. [1]

3. În *formele loco-regionale (limitate la tractul respirator) de granulomatoză Wegener poate fi suficientă o terapie cu prednison şi/sau cu trimetoprim-sulfametoxazol.*

Trimetoprim-sulfametoxazolul exercită efecte antiinflamatorii şi poate eradica infecţia nazală cronică cu stafilococ auriu, potenţial responsabilă de recidive ale GW (din cauza unei reactivităţi încrucişate între o protează stafilococică şi proteinaza 3).

4. În *cazurile mai severe, cu insuficienţă renală rapid progresivă, oligoanurie, creatininemia > 5.8mg/dl, care necesită tratament dialitic (vasculite renale severe) sau la pacienţii cu alte manifestări clinice cu risc vital, se recomandă utilizarea* de bolusuri i.v. de metilprednisolon (1 g/zi *x* 3 zile consecutive) şi/sau de plasmafereză (o şedinţă zilnic, 7-10 zile, cu schimbarea a 4 litri).

Efectele terapeutice favorabile ale plasmaferezei se datorează epurării din circulaţie a IgG ANCA şi/sau a altor citokine proinflamatorii. Majoritatea studiilor clinice randomizate şi controlate nu au confirmat superioritatea plasmaferezei faţă de terapia imunosupresivă tradiţională.[2]

***Terapia de menţinere a remisiunii***

Terapia de menţinere a remisiunii constă în continuarea terapiei de inducţie, cu reducerea progresivă a dozei de ciclofosfamidă sau înlocuirea ei cu azatioprină, în doză similară (2-3 mg/kgcorp/zi), timp de 18 luni. *A*zatioprina este preferată ciclofosfamidei ca terapie de întreţinere pentru majoritatea pacienţilor, datorită efectelor secundare mai reduse. În timpul terapiei cu azatioprină trebuie monitorizate hemograma şi enzimele hepatice. Intreruperea administrării azatioprinei se recomandă în caz de: leucopenie < 3.500/mm$^3$, neutropenie < 2.000/mm$^3$, trombocitopenie (< 150.000. mm$^3$) şi enzime hepatice crescute de 3 ori peste normal.[20]

Ciclofosfamida se poate administra până la un an în doză redusă, 1,5 mg/kg corp.

Metotrexatul se utilizează după obţinerea remisiunii cu protocolul standard, în doza de 0,3 mg/kgcorp/ săptămână, cu creşterea dozei cu 2.5 mg/kgcorp/săptămână.

Micofenolatul mofetil, în doză de 2 g/zi asociat cu prednison 10 mg/zi, a fost utilizat cu succes.

Etarnecept, agent modulator al TNF alfa, nu a avut efecte satisfăcătoare, rata recăderilor fiind crescută.

Trimetroprim-sulfametoxazol se utilizează în granulomatoza Wegener în caz de portaj de stafilococ, 160/800 mg/zi [1].

Ciclosporina, nu este eficientă în tratamentul vasculitelor ANCA.

***Tratamentul recăderilor***

Recăderile multiple, se tratează cu o schema completă de inducţie şi menţinere a remisiunii. La cazurile cu rezistenţă la ciclofosfamidă se poate administra:

- Micofenolatul mofetil
- Terapia anti-TNF alfa: etarnecept, infliximab;
- Terapii adresate celulelor T (alemtuzumab)
- Rituximab [22,24,25]
- Etoposide- a fost utilizat în GW în formele refractare
- Imunoglobuline intravenos, terapia de iradiere, nu sunt eficiente
- Transplantul de celule stem hematopoietice a avut rezultate pozitive în vasculitele refractare. [1]

## *Purpura Henoch-Schönlein (PSH)*

***Definiţie***

PSH este o vasculită acută sistemică a vaselor mici cu determinare predominant cutanată, dar şi articulară, renală şi digestivă.

***Etiopatogenie***

Etiopatogeneza este neclară. Agenţi patogeni ca streptococul beta hemolitic, stafilococul, Mycoplasma, Mycobacterium tuberculosis, virusuri: HIV, parvovirus, virusul rujeolic, virusul rubeolic, au fost implicati ca agenţi patogeni. Boala survine de obicei după o infecţie faringiană.[3] Patogenia purpurei Henoch-Schönlein este imunologică. Diferite antigene stimulează producţia de Ig $A_1$ şi formarea de complexe imune de IgA, care activează complementul ducând la formarea de factori chemotactici (C5a), care la rândul lor recrutează leucocite polimorfonucleare spre locul de depozitare a complexelor imune. Leucocitele

eliberează enzime lizozomale pentru ingestia complexelor imune ducând la apariţia leziunilor vasculare. [1]

***Anatomie patologică***

PSH este o *vasculită leucocitoclazică* a vaselor mici, caracterizată prin *depozite de complexe imune cu IgA* în organele afectate. Afectarea renală constă într-o glomerulonefrită proliferativă mezangială, focală sau difuză, cu leziuni de necroză glomerulară segmentară şi infiltrate leucocitare. [2]

***Tablou clinic***

Este vasculita cea mai frecventă la *copil şi adolescent.*

*Afectarea cutanată* se manifestă prin *purpură vasculară palpabilă* (localizată, în special, la nivelul membrelor inferioare şi feselor).

*Afectarea articulară* constă în *artralgii* sau *artrită.*

*Afectarea abdominală* constă în *dureri abdominale,* uneori asociate cu *rectoragii.*

*Afectarea renală* este prezentă în 20-50% dintre cazuri, de obicei, manifestată prin hematurie şi/sau proteinurie, fără afectarea funcţiei renale, sau uneori ca nefropatie glomerulară severă, cu insuficienţă renală. Afectarea renală este mai frecventă la adult şi apare la 4 săptămâni de la debutul clinic al bolii. [1]

***Paraclinic***

Nivelul *seric al IgA* poate fi crescut în 30-50% dintre cazuri. Complementul seric (C3, C4, CH50) este normal. CIC care conţin IgA sunt crescute.

*Biopsia renală* nu este obligatorie pentru diagnosticul bolii, ea are indicaţie doar în cazul unei GNRP sau IRA prelungită. Biopsia renală poate arăta *proliferare mezangială,* dar uneori se pot asocia necroze capilare şi proliferări extracapilare, în IF se observă depozite de IgA mezangiale şi în pereţii capilarelor.[2]

***Diagnostic***

Diagnosticul se formulează pe:

- tetrada clinică: purpură vasculară, artrită, dureri abdominale şi afectare renală;
- afectarea renală cu sediment urinar activ: hematurie, cilindri hematici, cu sau fără proteinurie;
- biopsie renală sau cutanată.

***Diagnostic diferenţial***

Diagnosticul diferenţial al purpurei Henoch-Schönlein se face cu vasculite ale vaselor mici mediate prin complexe imune (LES, crioglobulinemii), cu vasculitele ANCA mediate, cu alte boli sistemice care asociază IgA crescut (ciroză hepatică alcoolică, carcinoame de colon şi plămân, boală Chron, spondilită

anchilopoietică, gamapatia monoclonală cu IgA), cu nefropatii primitive cu IgA (boala Berger).[2]

***Evoluţie şi prognostic***

Evoluţia este de obicei *benignă,* cu vindecare spontană în câteva săptămâni, dar uneori pot apărea complicaţii digestive (hemoragii, ocluzie, rareori perforaţie sau invaginaţie), renale (sindromul nefrotic, boală cronică de rinichi ≥ stadiul 3). Insuficienţa renală este rară la copil, dar poate surveni la 10% dintre cazuri la adult.

Recăderile apar la până la 1/3 din cazuri. Prognosticul pe termen lung este rezervat în cazurile cu recăderi renale frecvente sau cu afectare renală severă şi progresivă. [1]

***Tratament***

*Tratamentul poate fi simptomatic:* AINS în afectare articulară, aspirină în purpura cutanată; durerile abdominale severe pot necesita *corticoterapie* (prednison 1 mg/kgcorp/zi).

*Tratament patogenic.* Afectarea renală uşoară nu necesită tratament specific, ci doar supraveghere atentă. *În* formele cu leziuni renale severe la biopsie, cu declin al funcţiei renale se poate utiliza:

- metilprednisolon, puls-terapie, 1g/zi i.v., 3 zile consecutiv
- corticosteroizi şi azatioprină 2-3 mg/kgc/zi, per os, 3 luni
- corticosteroizi şi ciclofosfamidă 2-3 mg/kgc/zi, per os, 3 luni
- tratamentul de supleere a funcţiilor renale prin dializă, la cazurile cu boală cronică de rinichi stadiul 5.
- transplant renal - se recomandă efectuarea lui după 12-24 luni de la dispariţia purpurei, datorită posibilităţii recurenţei bolii la nivelul grefei. [1]

## Crioglobulinemiile

*Crioglobulinele sunt imunoglobuline* (Ig) izolate sau mixte, care au proprietatea de a *precipita la temperaturi < 37 °C,* fiind solubile peste această temperatură.

***Clasificare***

*Tipul I* (10%): *un singur component monoclonal,* cel mai frecvent de tip *IgM.* Acest tip de crioglobulinemie este, de obicei, asimptomatic, dar se poate manifesta prin acrocianoză, sindrom Raynaud sau gangrene distale. Se întâlneşte în mielomul multiplu sau macroglobulinemia Waldenström.

*Tipul II* (50%): *mixt,* reprezentat de un *component monoclonal de tip IgM şi un component policlonal IgG.* Componentul IgM se comportă ca un factor reumatoid (FR), dirijat împotriva IgG. Complexele imune IgM-IgG au o

solubilitate redusă, de unde proprietatea de crioprecipitare. Se întâlneşte în infecţia cu virus hepatitic C, mai rar în infecţia cu virus hepatitic B şi virus Epstein-Barr.

*Tipul III* (40%): *mixt,* cu complexe imune formate din *două Ig policlonale,* ce precipită la rece. Se întâlneşte în boli autoimune, boli limfoproliferative, dar şi în infecţia cu virus hepatitic C. [1]

***Etiopatogenie***

Etiologie:

- *Crioglobulinemii esenţiale* (tip III);

- *Sindroame limfoproliferative* (tip I sau II): mielom multiplu, limfoame non-Hodgkin, leucemie limfatică cronică;

- *Boli infecţioase* (tip II sau III): virale *(*VHC, HIV, EBV, CMV, parvovirusB19, VHB), bacteriene (endocardita lentă, GNAPS, lepră, sifilis, *Chlamydia*), fungice, parazitare.

- *Boli autoimune* (tip III, uneori, II): LES, sindromul Sjögren, poliartrită reumatoidă, sclerodermie, ciroză biliară primitivă, hepatită cronică autoimună.

Mecanismul patogenic este imunologic, prin complexe imune circulante care se depun în pereţii vasculari. [4]

***Anatomie patologică***

Afectarea renală se caracterizează printr-o glomerulonefrită membrano-proliferativă cu depozite subendoteliale de crioglobuline, cu proliferare mezangială, îngroşarea membranei bazale glomerulare şi trombi intraluminali. [2]

***Tablou clinic***

Manifestările clinice principale sunt purpura, artralgiile şi slăbiciunea musculară, la care se adaugă frecvent afectare hepatică, renală, neuropatia periferică şi vasculita sistemică. Manifestarile renale constau în:

- Hematurie (41% din cazuri)
- Sindrom nefrotic
- Sindrom nefritic
- Injurie renală acută
- Boală cronică de rinichi.

Afectarea hepatică: hepatită cronică virală cu transaminaze crescute, ciroză hepatică.

Neuropatia periferică: afectează membrele inferioare şi este rezistentă la tratament. [2]

***Criterii de diagnostic***

• *Criterii majore:*

- *clinic:* purpură

- *paraclinic*: crioglobulinemie mixtă
- *anatomo-patologic*: vasculită leucocitoclazică

• *Criterii minore:*

- *clinic:* hepatită cronică, GN membrano-proliferativă, neuropatie periferică
- *paraclinic:* VHC, VHB, FR
- *anatomo-patologic:* infiltrat cu limfocite B monoclonale în ficat sau/şi în măduva osoasă.

Diagnosticul se formulează pe *3 criterii majore* sau *criteriul major serologic + două criterii minore clinice + două criterii minore serologice sau/şi anatomo-patologice.*[4]

***Tratament***

In formele severe tratamentul constă în asocierea:

- Metilprednisolon, puls-terapie, 1g/zi iv, 3 zile consecutiv urmat de prednison 1mg/kgc/zi, per os, 6-12 luni

- Ciclofosfamidă, 2-3 mg/kgc/zi, per os, 3 luni

- Plasmaferează- 7-10 sedinţe în 2 săptămâni la cei cu nefropatie severă.

- Tratament antiviral cu Interferon alfa, 3 milioane U de 3x/ săptămână sau Peginterferon alfa-2a, 180µg/ săptămână, plus Ribavirină 800-1000 mg/zi timp de 1 an.

In formele severe non responsive se recomandă Rituximab 375mg/$m^2$ suprafaţă corporală i.v/ săptămână, 4 săptămâni consecutiv. [15]

In formele cronice nu se administrează tratament imunosupresiv şi corticoterapie deoarece pot creşte gradul viremiei şi se recomandă Interferon alfa-2b pegylat, 1µg/kgcorp/ săptămână asociat cu Ribavirină 1000 mg/zi timp de 12 luni până la 18 luni.

Tratamentul de supleere a funcţiilor renale prin dializă şi transplantul renal se recomandă la cazurile cu boală cronică de rinichi stadiul final.[1]

***Bibliografie:***


1. **Petrica L.** *Actualităţi în nefrologie*, Editura Mirton, 2009: 59-25.
2. **Ursea N.** *Tratat de nefrologie*, Editura Fundaţiei Române a rinichiului, Ediţia a II a, 2006: 2231-2304.
3. **Ursea N.** *Manual de nefrologie*, Fundaţia Română a Rinichiului, Bucureşti, 2001
4. **Covic A, Covic M, Segal L, Gusbeth-Tatomir P.** *Manual de nefrologie*, Editura Polirom, 2007: 215-220, 158-182.
5. **Alexandru Ciocâlteu.** *Tratat de Nefrologie*, Editura National, 2006: 421-446

6. **Nachman PH, Hogan SL, Jennete JC, Falk RJ.** Treatment, response and relapse in antineutrofil cytoplasmic autoantibody-asociated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nefrol* 1996; 7:33-39

7. **Nachman PH, Jennete JC, Falk RJ**. Vasculitic disease of the kidney, in Schrier RW. *Disease of the Kidney & Urinary Tract*, 8th Edition, Wolter Kluver Health, Lippincott Williams& Wilkins, 2007

8. **Morgan MD, Harper L, Wiliams J, Savage C**. Anti-neutrofil cytoplasm-assodiated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1224-1234

9. Stegeman CA, Kallenberg CGM. Pathogenesis of vasculitis, in Davison AM, Grunfeld JP, Ponticelli C, Ritz E, Winearls CG, van Ypersele C. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, 3-rd ed. Oxford University Press, Oxford, 2005

10. **Gaskin G**. Systemic vasculitis in Davison AM, Grunfeld JP, Ponticelli C, Ritz E, Winearls CG, van Ypersele C. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, 3-rd ed. Oxford University Press, Oxford, 2005

11. **Booth AD, Pusey CD, Jayne DR**. Renal vasculitis- an update in 2004. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1964-1968

12. **Neumann I, Kain R, Regele H et al**. Histological and clinical predictors of early and late renal outcome in ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:96-104

13. **Hauer HA,Bajema IM, van Houwellingen HC et al**.Renal histology in ANCA-associated vasculitis: Differences between diagnostic and serologic subgroups. *Kidney Int* 2002; 61:80-89

14. **Tarantino A**. The patient with mixed cryoglobulinamia and hepatitis C infection in Davison AM, Grünfeld JP, Ponticelii C, Ritz E, Winearls CG, van Ypersele C. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, 3-rd ed. Oxford University Press, Oxford, 2005

15. **Roccatelo D, Baldovino S, Rossi et al.** Rituximab as a therapeutic tool in severe mixed cryoglobulinemia. *Clin Rev-Allergy Immunol* 2008; 34:111-117

16. **Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, Summerfille WW**. Studies on experimental hypertension, I: the production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exp Med* 1934; 59: 347–379

17. **Pascal Meier, Jérôme Rossert, Pierre-Francois Plouin and Michel Burnier.** Atherosclerotic renovascular disease: beyond the renal artery stenosis. *Nefrol Dial Transplant* 2007, 22:1002-1006

18. Tadeusz Przewlocki, Anna Kablak- Ziembicka, Wieslawa Tracz, Grzegorz Kopec, Pawel Rubis,Mieczyslaw Pasowicz, Piotr Musialek, Magdalena Kostkiewicz, Artur Kozanecki,Tomasz Stompo, Wladyslaw Sulowicz and Andrzej Sokolowski. Prevalence and prediction of renal artery stenosis in patients with coronary and supraaortic artery atherosclerotic disease. *Nefrol Dial Transplant* 2008, 23:580-585

19. Garvan C. Kane1, Anthony W. Stanson, Dita Kalnicka, David W. Rosenthal, Christine U. Lee, Stephen C. Textor and Vesna D. Garovic. Comparison between gadolinium and iodine contrast for percutaneous intervention in atherosclerotic renal artery stenosis: clinical outcomes. *Nefrol Dial Transplant* 2008, 23: 1233-1240

20. **Riehl, H. Schmitt, D. Bongartz, D. Bergmann and H.G. Sieberth** Renal artery stenosis: evaluation with colour duplex ultrasonographyJ. *Nefrol Dial Transplant*, 1997, 12:1608-1614

21. **Stefan O. Schoenberg, Johannes Rieger, Lars O. Johannson, Olaf Dietrich, Michael Bock,Martin R. Prince and Maximilian F. Reiser**. Diagnosis of renal artery stenosis with magnetic resonance angiography: update 2003. *Nefrol Dial Transplant* 2003, 18:1252-1256

22. **Christopher F. Wong**. Rituximab in refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: what is the current evidence? *Nefrol Dial Transplant* 22:32-36

23. **Kenneth Wu1 and David Throssell**. A new treatment for polyarteritis nodosa. *Nefrol Dial Transplant* 2006, 21:1710-1712

24. **Alistair J. Ferraro1, Clara J. Day2, Mark T. Drayson2 and Caroline O. Savage.** Effective therapeutic use of rituximab in refractory Wegener's granulomatosis. *Nefrol Dial Transplant 2005, 20:622-625*

25. **Christopher F. Wong** Rituximab in refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: what is the current evidence? *Nefrol Dial Transplant* 2007, 22:32-36

26. **Min Chen, Guang-Qun Xing, Feng Yu, Gang Liu and Ming-Hui Zhao**. Complement deposition in renal histopathology of patients with ANCA-associated pauci-immune glomerulonephritis. *Nefrol Dial Transplant* 2009, 27:1247-1252

# CAPITOLUL 10 - NEFROPATII EREDITARE

*MARY - ELENA DENA, EUGEN MOȚA*

În ultimile decenii genetica a revoluţionat toate ramurile medicinei, inclusiv nefrologia. Pe termen scurt sau mediu această cunoaştere permite dezvoltarea unor noi metode terapeutice, chiar dacă terapia genică rămâne o speranţă mai îndepărtată.

În practica clinică, aceşti pacienţi necesită o abordare multidisciplinară, implicând atât nefrologul cât şi geneticianul şi psihologul, astfel încât diagnosticul prenatal precoce al nefropatiilor ereditare severe să fie posibil.

Nefropatiile ereditare ocupă un loc important în practica medicală, ţinând seama că acestea reprezintă 10-15% din cauzele BCR. Numeroase nefropatii cronice primitive sau secundare au la bază, cu o pondere mai mult sau mai puţin importantă factori genetici.

Deşi reprezintă un grup heterogen de afecţiuni, putem distinge mai multe forme de nefropatii ereditare:

- Glomerulopatii ereditare
- Nefropatii interstiţiale ereditare
- Nefropatii tubulare ereditare (descrise în subcapitolul "Nefropatii tubulare cronice")
- Boli renale chistice ereditare
- Boli metabolice renale ereditare
- Afectări renale foarte rare, cu leziuni diverse: glomerulare, interstiţiale, displazice, tumori în sindroame plurimalformative. [1]

## Glomerulopatii ereditare

### *Sindromul nefrotic congenital*

Sindromul nefrotic *congenital* este prezent încă din primele trei luni de viaţă, fiind asociat cu o serie de circumstanţe, majoritatea fiind boli familiale. Cele mai multe din aceste afecţiuni sunt refractare la tratament şi au un prognostic nefavorabil.

Sindromul nefrotic *infantil* apare în primul an de viaţă şi include pe lângă alte cauze şi glomerulonefrita cu leziuni minime.

Odată cu descoperirea nefrinei şi a podocinei, două proteine implicate în procesul de ultrafiltrare glomerulară precum şi a genelor care codifică structura acestora, se deschide posibilitatea întelegerii corecte a fiziopatologiei podocitului şi implicit a sindromului nefrotic congenital [1].

***Clasificarea sindromului nefrotic congenital:***

Sindromul nefrotic congenital primar:

- Sindromul nefrotic finlandez (denumit după teritoriul cu cele mai numeroase cazuri)
- Scleroza mezangială difuză
- Glomeruloscleroza focală şi segmentară (GSFS)

Sindromul nefrotic congenital secundar:

- Nefropatia cu pseudohermafroditism (Drash)
- Sindromul unghie-rotulă

Sindromul nefrotic congenital dobândit:

- Sifilis congenital
- Toxoplasmoze congenitale
- Boala congenitală cu citomegalovirus
- Sindromul hemolitic-uremic
- Disgenezie gonadală [1,14]

Afecţiunile de mai sus evoluează cu proteinurie congenitală sau infantilă, cu agresivitate variabilă în evoluţie, de la apariţia precoce în primii ani de viaţă a bolii cronice de rinichi şi deces în lipsa tratamentului (sindromul nefrotic finlandez), până la apariţia mai tardivă a deteriorării funcţiei renale (decada a-II-a sau a-III-a de viaţa), în cazul glomerulosclerozei focale şi segmentare.

Transmiterea poate fi autozomal dominantă (GSFS) sau autozomal recesivă (sindromul nefrotic finlandez) şi de cele mai multe ori se asociază şi cu afectarea altor organe, evoluând cu pseudohermafroditism (sindromul Drash), microcefalie, anomalii de dezvoltare somatică.

Dacă se analizează prognosticul pe termen lung şi indicaţiile terapeutice se pot distinge două categorii de pacienţi: corticosensibili şi corticorezistenţi. Sindromul nefrotic corticosensibil are un prognostic bun, cu evoluţie lentă spre BCR, în timp ce sindromul nefrotic corticorezistent evoluează rapid spre BCR stadiul 5. [1]

### *Sindromul Alport*

Cuprinde un grup heterogen de nefropatii familiale caracterizate prin hematurie microscopică şi leziuni predominant glomerulare, cu afectare a membranei bazale glomerulare, la care se pot asocia BCR, surditate şi alte anomalii (trombocitopenie, hiperprolinemie, hipoparatiroidism, prezenţa de anticorpi anti-tiroidieni). Triada clasică clinică este reprezentată de hematurie, surditate şi anomalii oculare, aceasta nefiind prezentă la toţii pacienţii. În cadrul aceleiaşi familii se pot întâlni subiecţi cu hematurie şi surditate alături de subiecţi care au doar surditate. Boala este de obicei descoperită în copilărie sau adolescenţă. Bărbaţii fac forme mai severe de boală şi sunt mai frecvent afectaţi decât femeile. [1]

În 85% din cazuri transmiterea este *dominantă, X-linkată,* iar boala afectează copii de sex masculin, gena anormală fiind moştenită de la mamă. Femeile purtătoare pot fi asimptomatice sau prezintă doar hematurie izolată fără a dezvolta BCR.

Mai rar transmiterea este *autozomal recesivă*, caz în care sunt afectaţi în mod egal copii de ambele sexe, iar gena poate fi moştenită de la oricare dintre părinţi. [2,15]

Defectul genetic interesează colagenul de tip IV, constituit din trei lanţuri alfa, care la rândul lor sunt de 6 tipuri, codificate de 6 gene, denumite COL4A1-COL4A6, situate pe 3 cromozomi diferiţi. Lanţurile A1 şi A2 se găsesc pe toate membranele bazale ale organismului, iar mutaţiile acestora sunt letale la embrion. Lanţurile A3-A6 se găsesc doar pe unele membrane bazale, precum cele renale, cohleare şi oculare.

În sindromul Alport cu transmitere dominantă legată de X, gena mutantă este COL4A5. Această anomalie împiedică atât formarea lanţului alfa-5, cât şi încorporarea lanţurilor alfa-3 şi alfa-4 în structura colagenului IV, colagenul rezultat astfel este format dintr-un exces de lanţuri alfa-1 şi alfa-2, ceea ce îi conferă o susceptibilitate crescută la proteoliza enzimatică, de unde rezultă fragmentarea MBG şi în final glomerulosclerozã. În cazurile cu transmitere autozomal recesivă sunt afectate lanţurile alfa-3 şi alfa-4, consecinţa fiind însă aceeaşi: formarea unui colagen IV anormal şi a unei MBG fragile. [2]

***Histologie***

*Microscopie optică (MO):* În fazele iniţiale ale bolii glomerulii apar normali, la 10 ani de evoluţie a bolii leziunile sunt prezente la aproximativ 30% din glomeruli, iar în decurs de 30 ani la aproximativ 90%. Acestea sunt nespecifice:

iniţial hipercelularitate mezangială, apoi glomeroloscleroză focală asociată cu infiltrate interstiţiale. [2]

*Microscopie electronică (ME):* Iniţial subţierea uniformă a MBG, în stadiile mai avansate apare fragmentarea longitudinală a MBG, ce capătă un aspect laminat, cu zone clare în interior care conţin granule electonodense, la nivelul MB tubulare proximale şi distale. [2] *(Figura 10.1)*

*Imunofluorescenţă (IF):* Este negativă sau oferă date nespecifice- depuneri mezangiale granulare de C3 şi IgM. Pe măsură ce se instalează scleroza segmentară, apar depozite de Ig M, C3, properdină şi C4. [3]

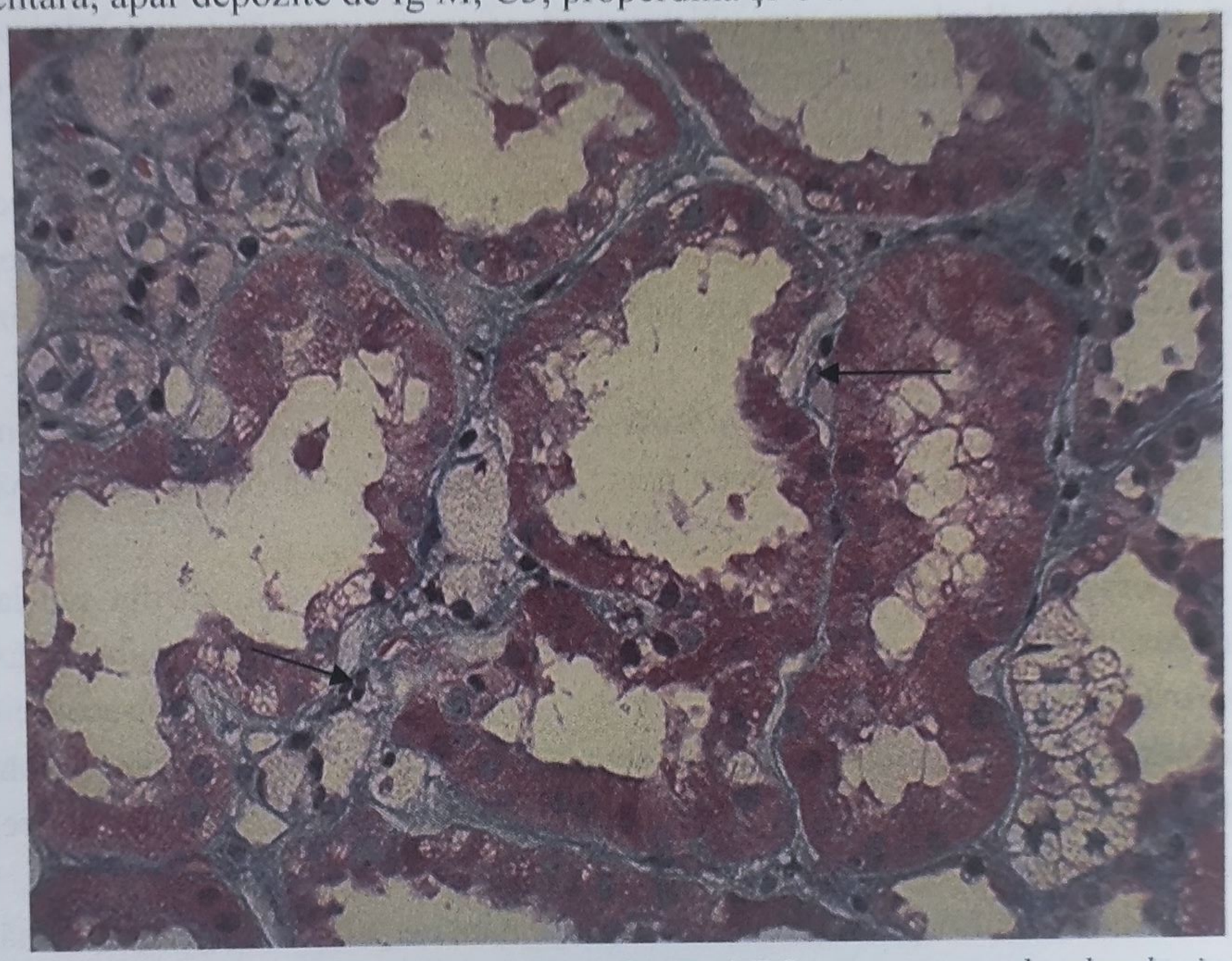

***Figura 10.1.*** *Aspect în ME în sindromul Alport (subţierea MBG şi prezenţa zonelor clare la nivelul MB glomerulare şi tubulare). Adaptat după The University of Utah Eccles Health Sciences Library*

### *Tablou clinic*

#### *a. Manifestări renale*

Boala se manifestă prin hematurie macroscopică şi episoade de hematurie microscopică. Eritrocitele sunt dismorfice şi pot apărea frecvent cilindrii leucocitari.[2] Progresiv se instalează şi proteinuria care poate avea şi aspect de sindrom nefrotic (1/3 din cazuri). BCR stadiul 5 se instalează lent, obişnuit între 15-35 ani, mai rar şi la 50 ani. [2,16]

***b. Surditatea***

Este cea mai frecventă manifestare extrarenală, cu evoluţie progresivă, de la o scădere minimă a auzului pentru frecvenţele înalte până la surditate completă. Leziunile interesează predominant stria vasculară şi organul lui Corti.

***c. Afectarea oculară***

Lenticonus anterior denumeşte protruzia suprafeţei anterioare a lentilelor ochiului, datorată laxităţii colagenului de tip IV, care formează capsula lentilei anterioare. [3, 4, 5]

***Diagnostic***

Hematuria macroscopică la mai mulţi membrii ai familiei, asociată cu istoric de agregare familială a BCR, la rudele de sex masculin, necesită biopsie cu modificări sugestive atât la pacient cât şi la o rudă. Se suspectează sindromul Alport la orice pacient cu hematurie inexplicabilă, glomerulopatie sau BCR. Surditatea este necesară dar nu suficientă pentru diagnostic. [3]

***Tratament***

Nu există tratament specific. Se aplică măsurile de întârziere a progresiei BCR, controlul HTA, restricţie proteică moderată. Transplantul renal se poate complica foarte rar cu apariţia unei GNRP cu Atc anti-MBG.[3]

## *Boala Fabry*

Este o afecţiune X-linkată caracterizată prin deficit de alfa-galactozidază ce determină acumulare de sfingolipide neutre (în special globotriaosylceramide) în celulele endoteliale, în podocitele renale şi în celulele miocardice. Bărbaţii purtători ai mutaţiei exprimă afecţiunea, femeile pot fi asimtomatice sau prezintă câteva semne ale bolii.[1]

***Histologic***

La nivelul rinichilor glicolipidele se acumulează în vasele de sânge, în glomeruli şi în celulele muşchiului neted vascular şi în măsură mai mică, în epiteliul tubular.

*M.O:* depunerea lipidică în endoteliul vascular şi în celulele epiteliale viscerale glomerulare. Ulterior se produce nefroscleroză.

*M.E:* Incluzii grupate dense în celulele glomerulare, vasculare, tubulare. [3,8]

***Clinic***

Din punct de vedere clinic pot fi interesate inima, tesutul cutanat, sistemul nervos central sau periferic, ochiul, urechea internă, intestinul, rinichiul. [1]

Afectarea renală se caracterizează prin apariţia unei proteinurii moderate şi evoluţie spre BCR stadiul 5, de cele mai multe ori, în timpul celei de-a cincea

decadă de vârstă. Cea mai precoce manifestare a bolii este defectul de concentrare a urinii. HTA se instalează tardiv. [1]

Manifestări cardiace: cardiomiopatie hipertrofică, tulburări de ritm şi conducere, prolaps de valvă mitrală, insuficienţă mitrală, cardiopatie ischemică.

Manifestări neurologice: parestezii şi dureri ale extremităţilor.

Manifestări cutanate: angiokeratoame, hipohidroză.

Manifestări oculare: opacităţi corneene, cataractă, anomalii retiniene.[7]

***Diagnostic pozitiv***

Biopsia de piele şi PBR examinată la ME confirmă dignosticul. Determinarea plasmatică a alfa-galactozidazei arată valori mult reduse sau absenţa enzimei. [3]

***Diagnosticul diferenţial***

Include artrita cronică juvenilă, sindromul Raynaud, LES, scleroză multiplă.

***Tratament***

A fost propus în ultimii ani, tratamentul de substituţie enzimatică care arată o reducere a depozitelor tisulare de glicolipide, o încetinire a progresiei BCR sau chiar ameliorare a funcţiei renale şi a hipertrofiei miocardice. Există două preparate de alfa-galactozidază recombinată umană: Fabrazyme şi Replagal, care se administrează în doze de 1mg/kg, şi respectiv 0,2 mg/kg, o dată la două săptămâni.[7,17,18]

## Nefropatii interstiţiale ereditare

### *Nefropatia interstiţială cronică autozomal dominantă cu hiperuricemie precoce*

Este o afecţiune autozomal dominantă care debutează prin hiperuricemie în timpul copilăriei.

***Anatomie patologică***

Tabloul histologic este de nefrită interstiţială cronică, caracterizată prin atrofie tubulară focală cu fibroză interstiţială şi însoţită ocazional de infiltrat limfocitar. Prezenţa de cristale de acid uric în interstiţiu este excepţională. [1]

***Tablou clinic***

Existenţa nefropatiei ereditare este precedată de o gută juvenilă. Vârsta primei crize de gută este variabilă: între 8 şi 32 ani. Uneori hiperuricemia rămâne asimptomatică până în stadiul 5 al BCR. HTA este absentă la debut, dar apare în cursul progresiei BCR. De asemenea, în cursul evoluţiei apare un

hiperparatiroidism sever, explicat prin progresia îndelungată a bolii şi prin efectul inhibitor al acidului uric asupra 1,25(OH)2D. [11]

***Paraclinic***

Examenul urinii este sărac: proteinurie absentă sau scăzută sub 1g/24h. Precoce poate fi pusă în evidenţă o incapacitate de concentrare a urinii.

Imagistic rinichii au dimensiuni reduse. [1]

***Tratament***

Deşi există multiple controverse cu privire la tratamentul cu alopurinol, acesta trebuie aplicat având în vedere rezultatele favorabile publicate de unii autori. [1]

## Bolile renale chistice

Chisturile apar prin dilataţia unei porţiuni din nefron cu formarea unei cavităţi acoperite cu epiteliu, pline cu lichid sau material semisolid. La formarea chisturilor pot interveni: leziuni ale matricei extracelulare înconjurătoare, secreţie continuă de lichid, hiperplazia epiteliului din peretele chistic. [12]

**Clasificare**

1. *Boli ereditare*

A. Afectare cortico-medulară

a) Transmitere autozomal dominantă

- -Boala polichistică renală autozomal dominantă
- -Scleroza tuberoasă
- -Boala von Hippel-Lindau (descrisă în subcapitolul "Afectarea renală în facomatoze")
- -Boala glomerulochistică

b) Transmitere autozomal recesivă

- Boala polichistică renală autozomal recesivă

B. Afectare medulară

- Boala chistică a medularei

2. *Boli non-ereditare*

- Boala chistică hipokaliemică
- Chisturi simple
- Boala chistică renală dobândită
- Rinichiul spongios medular
- Rinichiul multichistic congenital [1]

## *Boala polichistică renală autozomal dominantă (ADPKD)*

Este o afecţiune sistemică caracterizată prin prezenţa de chisturi distribuite difuz în ambii rinichi. Gena responsabilă este localizată pe cromozomul 16 (tipul 1) sau pe cromozomul 4 (tipul 2).

Clinic, cele 2 forme sunt diferite: ADPKD tipul 1 debutează mai precoce, iar HTA şi BCR apar mai devreme decât în tipul 2. Boala afectează ambele sexe în aceeaşi măsură, manifestându-se în decadele 3-4 de viaţă. [1,8]

***Anatomie patologică***

*Macroscopic* rinichii pot atinge dimensiuni foarte mari (până la 40 cm lungime şi 8 kg greutate), având multiple chisturi pline cu lichid limpede sau sangvinolent.

*M.O* evidenţiază chisturile ca diverticuli în capsula Bowman, tubul proximal, ansa Henle şi tubul distal.

*M.E* a demonstrat că, pe măsură ce cresc, chisturile nu comunică cu tubii de origine.

Chisturile cu origine în nefronul distal conţin fluid cu concentraţie scăzută în Na şi concentraţii mari de protoni, K, uree, creatinină. Aceste chisturi nu concentrează antibioticul. Restul chisturilor au concentraţie de electroliţi asemănătoare cu cea din ser şi concentrează bine antibioticul. [8]

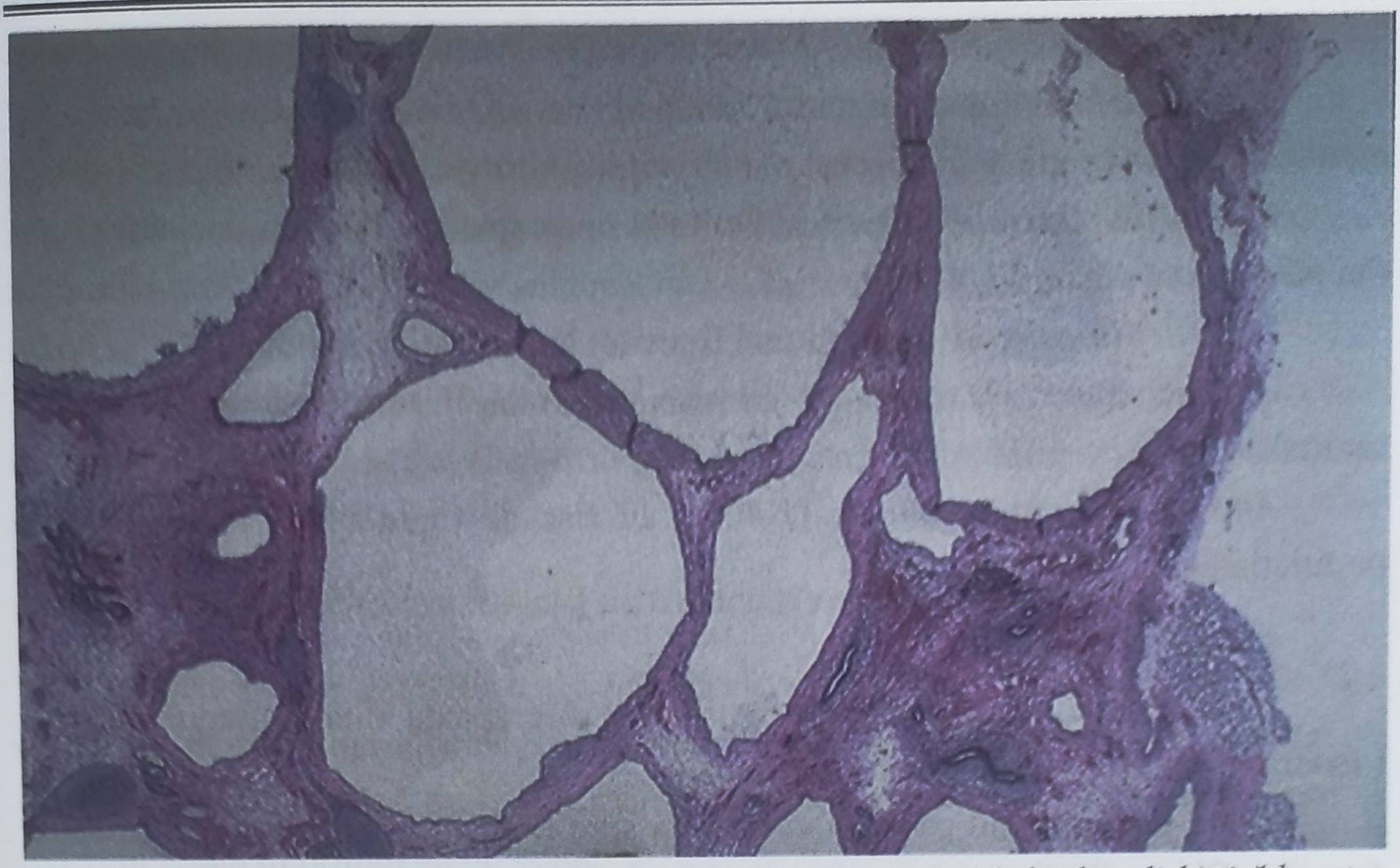

***Figura 10.2.*** *Aspect macroscopic şi microscopic (Hematoxilina-eozina) în boala polichistică hepato-renală autozomal dominantă (adaptat după Cho ME, Kopp JB)* [7]

**Tablou clinic**

***Manifestări renale***

Există o multitudine de semne şi simptome apărute la debut, determinate de evoluţia bolii sau de apariţia complicaţiilor. Există însă şi pacienţi care pot pot fi asimptomatici până în stadiul avansat al BCR.

*Durerea abdominală* este simptomul cel mai frecvent. Poate fi determinată de întinderea capsulei şi tracţiunea pediculului renal (cronic) sau de ruptura unui chist, litiază sau neoplasm (acut).

*Poliuria* apare în fazele avansate ale bolii. HTA apare, însă, precoce la mare parte din pacienţi, fiind determinată de mărirea chisturilor şi activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron.

*Hematuria* poate fi o modalitate de debut frecvent întâlnită şi cauzată fie de ruptura chisturilor, fie de nefrolitiază şi infecţie. Atunci când apare după vârsta de 50 de ani şi este asociată cu febră şi scădere ponderală se poate suspiciona un neoplasm renal.

Litiaza renală e prezentă la aproximativ 1/5 cazuri. Pot apărea infecţii ale tractului urinar inferior dar şi pielonefrite. Pielonefritele evoluează cu piurie, cilindrii leucocitari, uroculturi pozitive. Lipsa de răspuns la terapie după 3-4 zile sugerează prezenţa de piochist. [1]

***Manifestări extrarenale***

*Chisturile hepatice* nu afectează funcţia hepatică, dar compresiunea la nivelul parenchimului hepatic poate necesita intervenţie chirurgicală.

*Chisturile pancreatice* sunt întâlnite la aproximativ 10% din pacienţi şi 5% din pacienţi au *chisturi splenice*.

*Diverticulii colonici* apar cel mai frecvent la pacienţii hemodializaţi.

*Afectare cardiacă:* prolaps de valvă mitrală, insuficienţă aortică, HVS secundară HTA.

*Anevrismele intracraniene* (1-40%) au risc de ruptură mai mare decât la populaţia generală. [1]

**Evoluţie. Prognostic**

Caracteristic pentru evoluţia bolii este discrepanţa dintre gradul anemiei (uşoară) şi nivelul crescut al creatininemiei.

Peste jumătate din pacienţi evoluează spre BCR, bărbaţii mai precoce decât femeile. Chisturile hepatice evoluează de cele mai multe ori benign. În cazuri cu infecţii severe, recurente, hematurie severă, recurentă sau în cazul suspiciunii unui carcinom renal poate fi necesară nefrectomia.

La pacientele cu afecţiune necomplicată evoluţia sarcinii este normală şi sarcina nu agravează boala.

Pacienţii cu ADPKD tolerează bine HD, dar există un risc crescut al complicaţiilor trombotice. Dializa peritoneală este formal contraindicată la pacienţii cu dimensiuni foarte mari ale chisturilor datorită disconfortului abdominal produs de lichidul de dializă, a complicaţiilor infecţioase mai frecvente şi a complicaţiilor hemoragice.

Transplantul renal evoluează favorabil. [1]

**Tratament**

Tratamentul este simptomatic şi/sau al complicaţiilor.

*Durerea:* analgezicele pot fi utilizate. Pentru chisturile gigante se poate realiza drenajul percutan, scleroză cu etanol sau tratament chirurgical (aspirarea fluidului şi îndepărtarea chirurgicală a peretului chistic).

*HTA:* Se administrează diuretice, cu prudenţă IECA. Se mai pot utiliza Ca-blocantele, beta-blocantele.

*Anevrismele cerebrale:* riscul ruperii lor este maxim la peste 1cm. Peste această dimensiune se poate lua în discuţie intervenţia chirurgicală.

*Hematuria:* necesită spitalizare; în absenţa infecţiei este suficient repausul la pat minimum 48 ore, tratamentul HTA şi asigurarea unei diureze peste 2000 ml/zi.

*Infecţia urinară*: poate fi infecţie urinară joasă, PNA sau infecţia chisturilor. PNA se tratează cu antibiotice administrate parenteral ulterior per os până când piuria şi simptomele se remit timp de două săptămâni. Absenţa răspunsului la antibioticele lipofobe este sugestivă pentru infecţia chisturilor. În acest caz, se administrează antibiotice liposolubile (ciprofloxacină, norfloxacin) timp de 3-6 luni.

*Litiaza renală*: este frecvent cu conţinut de oxalat de calciu. Este necesară intervenţia urologică în cazul obstrucţiei complicată cu infecţie severă cu germeni rezistenţi. [1,8,19,20]

## Boala polichistică renală autozomal recesivă (RDPKD)

Afecţiunea se caracterizează prin prezenţa de chisturi renale bilaterale fără displazie, ficatul fiind afectat prin fibroză. Boala se transmite autozomal recesiv, gena responsabilă fiind localizată pe cromozomul 6. Este evidentă la naştere şi frecvent letală în primul an de viaţă.[1]

### *Anatomie patologică*

La naştere rinichi sunt măriţi de volum, dimensiunile sunt maxime între 1 şi 2 ani, începând să scadă până la 4-5 ani. Chisturile se dezvoltă din porţiunea terminală a tubilor colectori. Sunt structuri aliniate şi dilatate radial. Ectazia ductelor medulare este patognomonică. Ficatul prezintă fibroză portală, cu ducte biliare dilatate. În evoluţie se dezvoltă hepatosplenomegalie şi hipertensiune portală. [1]

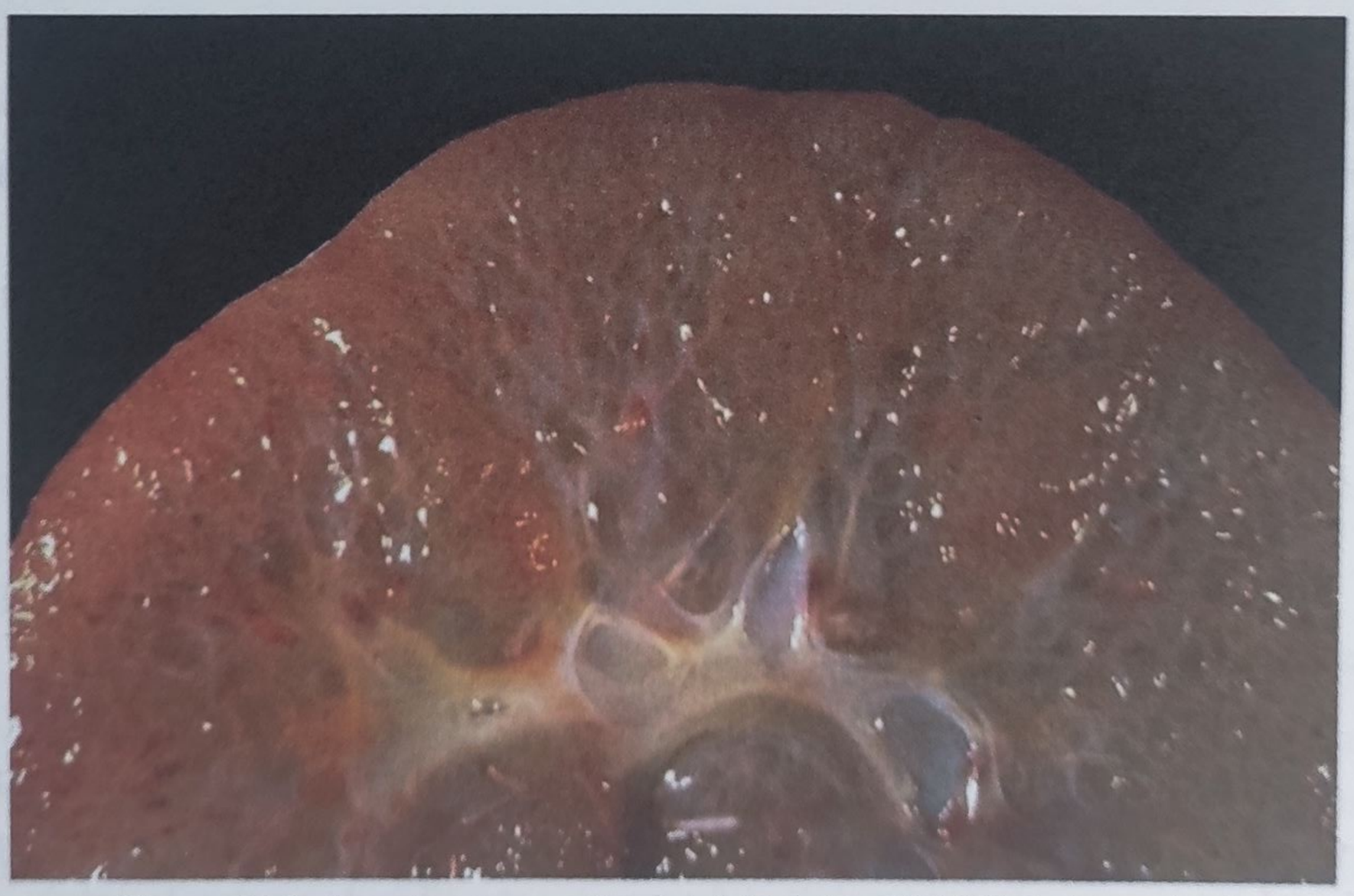

***Figura 10.3.*** *Aspect macroscopic al rinichiului în RDPKD, (adaptat după The University of Utah Eccles Health Sciences Library)*

***Tablou clinic***

Nou-născuţii pot avea facies Potter cu fante oculare adânci, nas aplatizat, micrognaţie, urechi mari. Majoritatea decedează prin sindrom de detresă respiratorie, determinată de hipoplazie pulmonară, sau prin pneumotorax. Cei diagnosticaţi după primul an de viaţă prezintă greaţă, vărsături, dureri abdominale cu hepatosplenomegalie. Majoritatea copiilor prezintă HTA. Pe măsură ce dezvoltă BCR apar tulburări de creştere, anemie, osteodistrofie renală.[1]

***Diagnostic pozitiv şi diferenţial***

Diagnosticul pozitiv se stabileşte pe istoricul familial, examenul ecografic al tuturor membrilor familiei, rar biopsie hepatică. Ecografia efectuată intrauterin sau neonatal evidenţiază rinichi cu dimensiuni crescute cu margini imprecis delimitate. Rar apar chisturi renale de obicei sub 2 cm.

Diagnosticul diferenţial se face cu tumora Wilms bilaterală, boala glomerulochistică, ADPKD.[1]

***Evoluţie***

Copii diagnosticaţi în primul an de viaţă au mortalitate mare (60%). De obicei nou-născutul este anuric şi cu insuficienţă respiratorie. Cazurile rare care supravieţuiesc perioadei neonatale evoluează progresiv spre BCR după aproximativ 5 ani. Sindromul de insuficienţă hepatică apare după aproximativ 5 ani de la naştere şi e însoţit de hipertensiune portală cu hemoragie digestivă superioară frecventă şi hipersplenism hematologic.[10]

***Tratament***

Tratamentul este simptomatic. În cazul iniţierii HD se recomandă un aport proteic de 1,5-2 g/kgcorp/zi. HD nu este contraindicată, dar având în vedere existenţa fibrozei hepatice progresive este recomandat dublu transplant hepatic şi renal. [1]

## Boli metabolice renale ereditare

### *Hiperoxaluriile primare*

Sunt trei tipuri de afecţiuni cu transmitere autozomal recesivă, ce pot fi diferenţiate pe baza excreţiei urinare a acizilor organici.

*Hiperoxaluria primară tip I*

Este caracterizată printr-un defect în metabolismul glioxilatului, rezultând dintr-o hiperproducţie a oxalatului şi glicolatului, excretate apoi prin rinichi. Rezultatul este suprasaturarea urinii şi formarea calculilor de oxalat de calciu.

*Hiperoxaluria primară tip II*

Se datorează deficitului D-glicerat-dehidrogenazei şi se manifestă cu excreţie crescută de acid L-gliceric şi oxalat.

*Hiperoxaluria primară tip III*

Formează calculi de oxalat de calciu, dar nu asociază aciduria hiperglicolică sau aciduria L-glicerică.

***Clinic***

Cele trei tipuri de oxalurii au acelaşi fenotip. Litiaza renală recurentă duce la alterarea funcţiei renale prin obstrucţie, infecţie sau intervenţii chirurgicale repetate. Odată cu scăderea RFG, oxalatul se depune la nivelul tunicii medii a arterelor din miocard, muschi, sinovii, vasa nervosum. Clinic, acestea produc gangrene digitale, cardiomiopatie, sinovită erozivă, mononevrită dureroasă.

***Tratament***

Aport hidric suficient (peste 2.5l/zi)

Reducerea aportului de oxalaţi prin dietă

Vitamina B6

În BCR stadiul 5: HD, DPCA sau transplant renal. [1]

## *Hiperuricemia*

Hiperuricemia reprezintă o concentraţie de urat în plasmă de peste 7mg/dl.

***Cauze:***

1.Producţia crescută de urat poate fi endogenă sau exogenă.

Exogenă: alimentaţia bogată în viscere, cafea,ciocolată.

Endogenă: boli mieloproliferative, hemoliză, rabdomioliză, boala Paget, policitemia vera, creşterea activităţii FRPF sintetazei, etc.

2.Scăderea excreţiei de acid uric: BCR, cetoacidozele diabetice, inaniţia, intoxicaţia cu etanol.

3. Mecanisme combinate.

Una dintre cele mai frecvente complicaţii este guta. În evoluţia hiperuricemiei pot exista: hiperuricemie asimptomatică, artrită gutoasă acută, guta intercritică, gută cronică.

*Artrită gutoasă acută*

Clasic, diagnosticul se bazează pe triada artrită monoarticulară, hiperuricemie şi răspuns prompt la colchicină. Dar, unii pacienţi nu au hiperuricemie în cursul atacurilor de gută iar colchicina poate fi eficientă în alte afecţiuni. Trebuie făcut diagnosticul diferenţial cu artrita septică, artrita psoriazică, LES, artrita reumatiodă.

Tratament: Colchicina este tratamentul de elecţie în artrita acută gutoasă. Se mai pot utiliza AINS, cu mai puţine efecte adverse. Injecţiile intraarticulare cu glucocorticoizi se utilizează atunci când pacientului nu i se poate administra colchicină şi are contraindicaţie pentru administrarea AINS.

*Guta intercritică*

Termen utilizat pentru perioada retrocedării gutei acute, bolnavul fiind asimptomatic.

Tratamentul constă în respectarea unui regim dietetic şi administrarea de allopurinol, probenicid, sulfinpirazona.

Allopurinolul se administrează în doze de 300-400mg/zi, cu scăderea lor în funcţie de RFG.

Agenţii uricozurici sunt eficienţi la 70-80% din pacienţi. Ineficienţa lor, în anumite cazuri,se datorează intoleranţei medicamentoase, ingestiei concomitente de AINS, scăderii RFG. [11]

## Afectarea renală în facomatoze

Facomatozele sunt afecţiuni familiale ereditare caracterizate prin anomalii congenitale de dezvoltare a structurilor ectodermice şi constituenţilor lor vasculari. [1]

### *Boala Von Hippel-Lindau*

***Definiţie***

Este o afecţiune autozomal dominantă caracterizată prin prezenţa de tumori ce afectează cu predilecţie sistemul nervos central şi retina (hemangioblastom) dar şi rinichiul (chisturi sau neoplasme), suprarenala (feocromocitom).

Poate de asemenea afecta şi alte organe: pancreas (chisturi, tumori ale celulelor insulare), testicul (tumoră a celulelor germinative), ficat, splină, plămân etc. [1]

***Date genetice***

Există studii care au concluzionat că există cel putin 2 gene separate implicate în dezvoltarea tumorilor renale: gena VHL (3p25-26) ar fi responsabilă de apariţia chisturilor şi gena neoplasmului sporadic (3p14) implicată în apariţia tumorilor. [1]

***Morfologie***

Există forme de trecere progresivă de la chisturi simple unistratificate până la neoplasm renal cu celule clare trecând prin toate formele intermediare atipice.

Chisturile simple se dezvoltă mai ales din tubii contorţi distali, în timp ce neoplasmele şi chisturile atipice provin din tubii contorţi proximali. Majoritatea leziunilor chistice pure rămân stabile, în timp ce chistele atipice şi leziunile tumorale cresc în dimensiuni. [1] *(Figura 10.4)*

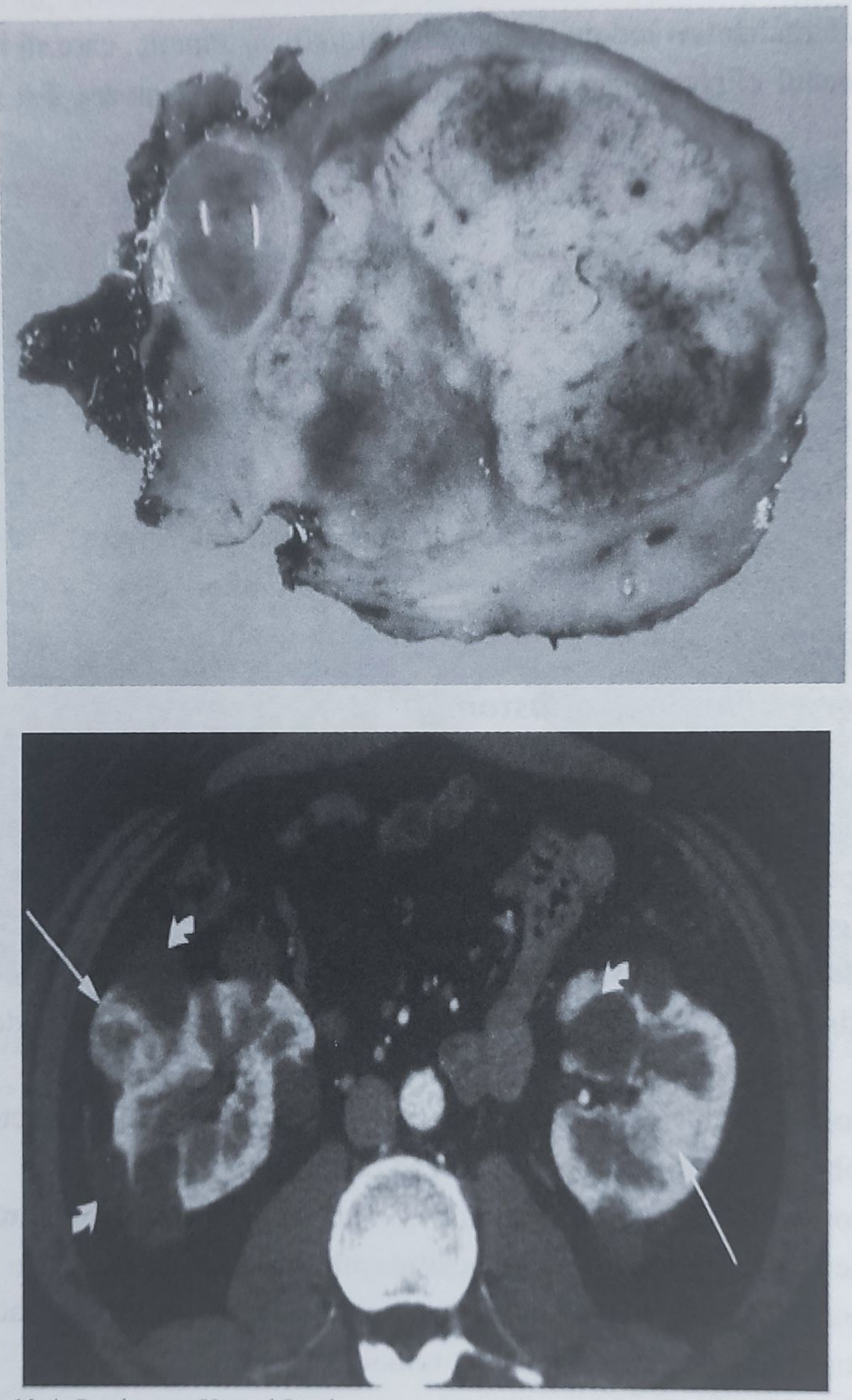

***Figura 10.4.*** *Boala von Hippel Lindau- numeroase formaţiini tumorele solide şi chistice. (aspect macroscopic şi CT), adaptat după* ***Bachir Taouli*** [12]

***Afectarea renală***

Frecvenţa leziunilor renale variază de la 30-60%. Chisturile renale simple sunt cele mai frecvente. Neoplasmele observate la 35-38% din cazuri sunt adesea bilaterale, multifocale şi de talie mică.

***Diagnostic***

Trebuie realizat având un plan de investigaţii sistematic, care să includă:

-Examenul clinic obiectiv amănunţit, incluzând măsurarea TA şi evaluarea statusului

-Oftalmoscopia

-RMN cerebrală şi a coloanei vertebrale

-TC abdominală cu substanţă de contrast

-Ecografie testiculară

-Dozarea catecolaminelor urinare

-Analiza genetică moleculară. [11]

***Tratament***

Din punct de vedere renal, tratamentul este chirurgical, variind de la conservator la radical, în funcţie de numărul leziunilor, caracterul lor uni- sau bilateral, precum şi de gradul tumorii. [1]

## *Tumora Wilms (Nefroflastomul)*

***Definiţie***

Neoplasm trifazic embrionar, ce reprezintă cea mai frecventă tumoră malignă a aparatului genito-urinar la copil.

***Date genetice***

Genele tumorii Wilms (WT1) sunt situate pe cromozomul 11p13 sau 11p15. Tumora Wilms se poate asocia cu o serie de alte dezordini, care definesc alte sindroame.

Sindromul Denysh-Drash este întâlnit la sexul masculin caracterizându-se prin: pseudohermafroditism, scleroză mezangială şi tumoră Wilms.

Sindromul Beckwith-Wiedemann include: visceromegalie, macroglosie, hipoglicemie hiperinsulinică şi predispoziţie spre tumoră Wilms.

Sindromul Perlman este caracterizat prin gigantism, anomalii faciale, retard mental anomalii genito-urinare, inclusiv tumoră Wilms. [1]

***Morfopatologie***

Nefroblastomul este constituit din trei componente, dezvoltându-se din blastemul metanefrogen şi derivatele sale stromale şi epiteliale.

Componenta epitelială, majoritară, este reprezentată de tubi şi glomeruli abortivi, nefuncţionali. Rar, mai pot exista şi alte tipuri de epitelii: scuamos sau mucinos. Componenta stromală (mezenchimală) are aspect sarcomatos, fiind constituită din celule cu caracter fibrocitar, mixoid, de muschi neted/striat, ţesut adipos, osteoid, condroid, neurogenic. Blastemul este format din plaje de celule mici, hipercromatice, cu tablou difuz. Tumora este bogat vascularizată şi comprimă parenchimul renal normal învecinat.[1]

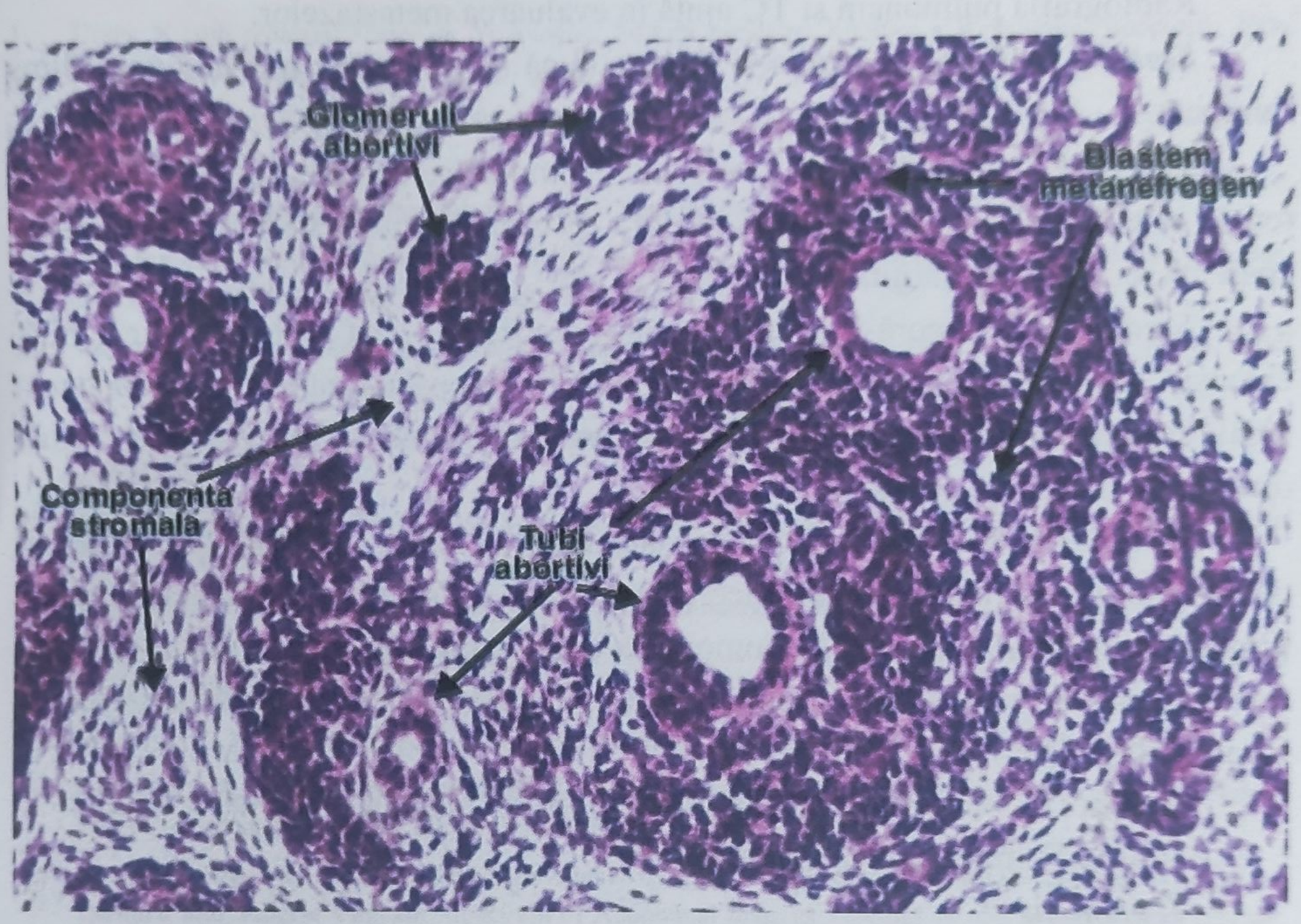


***Figura 10.5.*** *Nefroblastomul (tumora Wilms). Cele trei componente ale tumorii: blastemul metanefrogen, componenta mezenchimala şi cea epiteliala. (Hematoxilina-eozina, ob. x20). Adaptat după M. Danciu, M-S Mihailovici* [13]

***Tablou clinic***

Cele mai frecvente manifestări ale tumorii sunt:

- formaţiune tumorală abdominală decelabilă la palpare
- febră
- durere

La acestea se mai pot adauga hematurie, HTA, ascită, manifestări clinice determinate de prezenţa metastazelor.

***Paraclinic***

Hemograma relevă prezenţa anemiei.

Biochimic pot exista creşteri ale ureei şi creatininei.

Dozarea acidului vanilmandelic, pentru a exclude neuroblastomul.

Ecografia abdominală relevă întinderea tumorii şi aspectul rinichiului contralateral.

UIV arăta funcţionalitatea rinichiului.

Radiografia pulmonară şi TC ajută în evaluarea metastazelor.

***Stadiile evolutive ale tumorii Wilms*** (după North American National Wilms Tumour)

*Stadiul I*. Tumoră limitată la rinichi şi complet excizabilă. Suprafaţa capsulei renale este complet intactă; nu este ruptură de tumoră, nu există tumoră reziduală aparentă, dincolo de marginile de excizie.

*Stadiul II*. Tumoră extinsă dincolo de rinichi, dar complet excizabilă, extensie regională a tumorii, infiltrarea vaselor, biopsia tumorii sau extinderea locală a tumorii limitată la flanc. Nu există tumoră reziduală aparentă, la/sau dincolo de marginile de excizie.

*Stadiul III*. Tumoră reziduală non-hematogenă limitată la abdomen. Prezenţă de ganglioni în hil, lanţuri periaortice, contaminare difuză peritoneală la extinderea tumorii, metastaze peritoneale. Tumora se extinde dincolo de marginile rezecate microscopic sau macroscopic, tumora nu este complet eliminată datorită infiltrării locale în organele vitale.

*Stadiul IV*. Metastaze dincolo de stadiul III, în plămân, ficat, oase, creier.

*Stadiul V*. Implicare renală bilaterală. [1]

***Tratament***

În tratamentul chirurgical trebuie respectate:

- chimioterapia preoperatorie
- incizia largă, pentru a examina întreaga cavitate abdominală
- examenul rinichiului contralateral, intraoperator
- disecarea cu atenţie a vaselor şi ureterului şi eliberarea lor
- excizia tumorii fără a produce ruptura şi contaminarea cavităţii abdominale.

Contraindicaţii chirurgicale majore:

- tumoră bilaterală
- tumoră mare fixată
- invazie hepatică [1]

***Prognostic***

Datorită progreselor terapeutice, aproape toţi pacienţii beneficiază de tratament, cu supravieţuire la 6 ani de 64%.[1]

## *Bibliografie:*


1. **Ursea N** (sub redacţia),*Tratat de Nefrologie*,, Editura Fundaţiei Române a Rinichiului, Bucureşti, 2006: 3105-3115,3121-3125, 3227-3231, 3227-3243, 3253-3261, 3253-3261, 3267-3272
2. **Covic A, Covic M, Liviu Segall, Paul Gusbeth-Tatomir**, *Manual de Nefrologie*, Editura Polirom,2007: 255-260
3. **Ciocîlteu A** (sub redacţia), *Tratat de Nefrologie*, Editura Naţional, Bucureşti, 2006: 447-499
4. **Kashtan CE**, Familial hematuria due to type IV collagen mutation: Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy, Curr Opin Pediatr 2004: 177-181
5. **Pescucci C, Longo I, Buttini M, Mari F, Renieri A**, *Type IV collagen related dieaase*, J Nephrol, 2003: 314-316
6. **Brady RO, Schiffmann R**, Clinical Features of recent advances in therapy for Fabry disease, JAMA 2000: 2771-2775
7. **Cho ME, Kopp JB,** Fabry disease in era of enzyme replacement therapy: a renal perspective. Pediatr Nephrol 2004: 583-593
8. **Brenner B**.(sub redacţia), *The Kidney*, (7th edition), Saunders, Philadelphia, 2004: 1384-1395
9. **Davison A.M, Grunfelt JP, Verr D**, *Oxford Textbook of Clinical Nephrology,* ed a-2-a, vol 3, Oxford University Press, 1998: 1567-1595
10. **Watson ML,** Clinical developement in poliycystic kidney disesse, Nephrol Dial Transplant, 1996
11. **Greenberg A., Cheung A., Coffmann T., Falk R., Jennette C.**, *Primer on Kidney Disease*,, Second Edition, Academic Press, San Diego, 1998: 657-675.
12. **Bachir Taouli, Mehdi Ghouadni, Jean-Michel Corréas, Pascal Hammel, Anne Couvelard, Stéphane Richard and Valérie Vilgrain**: Spectrum of Abdominal Imaging Findings in von Hippel-Lindau Disease, *American Journal of Roentgenology*
13. **M. Danciu, M.S Mihailovici,** *Atlas de morfopatologie*, 2004, www.pathologyaltas.ro
14. **Culver KW,** *Gene therapy, A handbook for physisians,* New York Mary Ann Liebert. Inc. 1999
15. **Kashtan CE,** Alport syndrome and thin glomerular basement membrane disease, J. Am. Soc. Nephrol, 1998; 9(9): 1736-1750
16. **Morgan SH, Grunfeld J.P.,** *Inherited disorders of the Kidney,* Oxford University Press, 1998
17. **Pirson V,** Making the diagnosis of Alport's syndrome, Kidney Int, 1999, 56 (2): 760-775
18. **Kashtan CE,** Alport syndrome and thin glomerular basement membrane disease, J. Am. Soc. Nephrol, 1998; 9(9): 1751-1755
19. **Gabow PA,** Autosomal dominant polycystic Kidney disease, N. Engl. J. Med. 1993, 332-334
20. **Gang DL, Herrin TH,** *Infantile polycystic disease of the liver and Kidney*, Clinical Nephrology; 1986, 25, 28-36.

# CAPITOLUL 11 - INJURIA RENALĂ ACUTĂ (IRA)

*EUGEN MOȚA, CORINA MIHAELA GRĂUNȚANU*

## Definiție

Injuria renală acută se caracterizează printr-un declin rapid (ore, zile) al ratei de filtrare glomerulară, la un pacient cu funcţie renală anterior normală, sau uneori la un pacient cunoscut cu boală cronică de rinichi. Ţinând cont de riscul de a dezvolta IRA şi de evoluţia bolii, un consens internaţional recent a standardizat definiţia IRA în funcţie de criteriile RIFLE. Acronimul RIFLE **(figura 11.1)**, bazat pe creşterea creatininei şi pe scăderea debitului urinar, include cinci nivele de afectare a funcţiei renale: risk (risc de IRA), Injury (lezare renală), Failure (insuficienţă renală), Loos (pierderea funcţiei renale) şi FSRD (insuficienţă renală terminală) (**Tabelul 11.1**)

| | Criterii în funcție de RFG | Criterii în funcție de debitul urinar |
|---|---|---|
| Risc | Creşterea creatininei x 1.5<br>*sau*<br>Scăderea RFG>25% | Debit urinar < 0,5 ml/kg/oră<br>x 6 ore |
| Injurie | Creşterea creatininei x 2<br>*sau*<br>Scăderea RFG>50% | Debit urinar < 0,5 ml/kg/oră<br>x 12 ore |
| Insuficiență renală | Creşterea creatininei x 3<br>Creatinina > 4 mg/dl<br>Scăderea RFG>75% | Debit urinar < 0,3 ml/kg/oră<br>x 24 ore<br>*sau* anurie x 12 ore |
| Pierderea funcției renale | Pierderea completă a funcţiei renale> 4 săptămâni<br>= IRA persistentă | |
| Boală cronică de rinichi stadiul 5 | Boală cronică de rinichi stadiul 5 > 3 luni | |

***Figura 11.1** Acronimul RIFLE ((Adaptat după Brenner and Rector's, The Kidney, 8th edition, 2008).*

***Tabelul 11.1*** *Definiţia IRA utilizând criteriile RIFLE.*
*(Adaptat după Brenner and Rector's, The Kidney, 8th edition, 2008).*

| Element clinic definit | Criterii în funcţie de rata filtrării glomerulare | Criterii în funcţie de debitul urinar |
|---|---|---|
| Risk (risc de IRA) | Creşterea cretininei x1.5 sau<br>Scăderea RFG >25% | Debit urinar <0.5 ml/kg/oră×6 ore |
| Injury (lezare renală) | Creşterea cretininei ×2 sau<br>Scăderea RFG >50% | Debit urinar <0.5 ml/kg/oră×12 ore |
| Failure<br>(insuficienţă renală) | Creşterea cretininei ×3 cu<br>Scăderea RFG >75% sau<br>Creatinina ≥4mg/dl (cu o creştere acută > 0.5 mg/dl) | Debit urinar <0.3 ml/kg/oră×24 ore<br>sau anurie x12 ore |
| Loos (pierderea funcţiei renale) | Pierderea completă a funcţiei renale > 4 săptămâni<br>= IRA persistentă | |
| ESRD (insuficienţă renală terminală) | Pierderea completă a funcţiei renale >3 luni | |

IRA este determinată de cauze: prerenale, renale şi postrenale.

*Cauze prerenale*:

a) Depleţia volumului intravascular:

- hemoragii
- pierderi digestive (vărsături, diaree)
- pierderi renale (diuretice, diabet insipid, acidocetoză diabetică)
- pierderi cutanate (arsuri, transpiraţii excesive, hipertermie)

b) Scăderea debitului cardiac:

- miocardite, pericardite, boli valvulare
- hipertensiune pulmonară, tromboembolism pulmonar
- vasodilataţie sistemică (septicemii cu gram-negativi)
- medicamente antihipertensive, anestezice

- sepsis, insuficienţă hepatică, şoc anafilactic

c) Vasoconstricţie renală:

- preglomerulară (sepsis, sindrom hepato-renal, hipercalcemie, AINS-inhibă secreţia de prostangladine)
- postglomerulară (IEC în stenoza de arteră renală, antagonişti ai receptorilor de angiotensină)

*Cauze intrinseci renale:*

a) Afectarea vaselor renale mari (tromboze, embolii, disecţii, vasculite)

b) Afectarea glomerulară (glomerulonefrite rapid progresive, vasculite, rejet de grefă) şi a microvascularizaţiei renale (sindrom hemolitic-uremic, purpură trombotică trombocitopenică)

c). Necroza tubulară acută (NTA):

- ischemică (scăderea perfuziei renale- stadiul avansat al mecanismelor prerenale)
- toxică (exogene: antibiotice, antineoplazice, substanţe de contrast, endogene: acid uric, rabdomioliză);

d) Nefrita interstiţială acută:

- alergică (antibiotice, AINS)
- infecţioasă (virale, bacteriene, fungice)
- infiltrativă (leucemii, limfoame)
- rejetul acut

*Cauze postrenale:*

a) Obstrucţia intrarenală

Acid uric:

- liză tumorală rapidă (chimioterapie în limfoproliferări, mieloproliferări, tumori solide)
- hipercatabolism celular (crize convulsive)
- hiperproducţie primară de acid uric (deficit genetic de hipoxantin-guanin-fosforiboziltransferază)

Oxalat:

- doze mari de vitamina C
- intoxicaţia cu etilenglicol

Medicamente: aciclovir, indinavir, metotrexat, quinolone, sulfamide

Paraproteine: mielom multiplu, gamapatii monoclonale.

b) Obstrucţie extrarenală:

Obstrucţie ureterală:

- intrinsecă: litiază, inflamaţie, tumori, cheaguri de sânge, cristale de acid uric, infecţii, postraumatică, ureterocel.
- extrinsecă: fibroză retroperitoneală (postiradiere), hematoame retroperitoneale, metastaze ganglionare retroperitoneale, uter gravid, tumori (prostată, vezică, colon, uter), ligatură chirurgicală accidentală.

Obstrucţie vezicală

- intrinsecă: adenom al prostatei, cancer de prostată sau vezical, cheaguri de sânge, cistită interstiţială, vezică neurologică, medicamente alfa-blocante, anticolinergice.
- extrinsecă: traumatisme, neoplasm al colului uterin.

Obstrucţie uretrală:

- intrinsecă: litiază, tumori, stricturi uretrale, fimoză, valve uretrale posterioare
- extrinsecă: traumatisme, neoplasm.

## Fiziopatologia necrozei tubulare acute

Parcurge mai multe faze: de iniţiere, de menţinere şi de recuperare. În faza de iniţiere, pacienţii sunt expuşi la ischemie, toxine şi injurie renală parenchimatoasă. Această perioadă poate dura ore sau zile şi NTA poate fi prevenită. În cursul perioadei de menţinere injuria parenchimatoasă este stabilită şi RFG se stabilizează la o valoare de 5-10 ml/min. Faza de menţinere durează 1 sau 2 săptămâni, dar se poate prelungi până la 1 sau 12 luni. În faza de recuperare ţesutul renal se repară şi se regenerează. Se observă creşterea fluxului urinar şi scăderea creatininei serice, dar creatinina se poate menţine crescută şi după reluarea diurezei timp de câteva zile. Diureza poate fi excesivă atunci când recuperarea procesului de reabsorbţie tubulară este întârziată faţă de filtrarea glomerulară. [1]

## Anatomie patologică

Injuria renală acută are ca efect scăderea ratei de filtrare glomerulară, indiferent de cauza injuriei renale. Sunt implicate cel puţin trei mecanisme majore în scăderea RFG:

- *reducerea presiunii de filtrare glomerulară* este secundară vasoconstricţiei arteriolei aferente datorită dezechilibrului dintre agenţii vasoconstrictori (endoteline, angiotensină II, adrenalină,

tromboxan A2, PGF2a) şi vasodilatatori (dopamină, oxid nitric, bradichinină);

- *reabsorbţia tubulară a urinii filtrate glomerular* prin necroză tubulară care afectează viabilitatea celulelor tubulare, ale membranei bazale tubulare şi pierderea caracterului de joncţiune strânsă intercelulară;
- *obsturcţia tubulară* prin descuamarea celulelor necrozate şi precipitarea intratubulară a proteinelor.[4]

De asemenea se întâlneşte scăderea capacităţii rinichiului de a concentra urina datorită pierderii expresiei canalelor de apă - aquaporinelor. Inflamaţia joacă un rol important în IRA. De la iniţierea injuriei până la repararea ei, celulele inflamatorii sunt determinanţii majori ai recuperării funcţiei renale. Apoptoza are un rol important în faza de recuperare şi reglează numărul şi morfologia celulară.

Studiile efetuate pe animale şi modelele umane cu necroză tubulară acută au descoperit proteine în sânge şi urină, care pot fi noi biomarkeri precoce, ce permit clinicianului să detecteze IRA în fazele iniţiale, când creatinina este încă normală:

- chemokine derivate din keratinocite, CK- creşterea lui în primele 4 ore face diferenţa între un eşec şi un transplant renal reuşit
- NGAL- creşte în ischemia renală
- IL-18- valori crescute la pacienţii cu NTA, IRA prerenală, infecţii urinare, sindrom nefrotic
- Cyr61 (gena ce codifică FGF) are expresie accentuată la 6-9 ore post-ischemie
- Zf9 (factor de transcriptie Kruppel-like) ce codifică TGF-beta1, are expresie accentuată la nivelul celulelor tubulare proximale şi distale în cazul ischemiei renale
- molecula de injurie renală- KIM1, nivele crescute în urină apar în 12 ore de la injuria renală. [1]

## Tablou clinic

IRA evoluează clinic în patru faze:

- faza preanurică
- faza anurică
- faza poliurică
- faza de recuperare.

***Faza preanurică*** durează 24-36 ore şi se caracterizează prin manifestări clinice ce aparţin bolii ce a generat IRA. Ureea serică creşte puţin (50-80mg/dl) şi creatinina (1, 2-1, 4 mg./dl), iar la examenul de urină proteinuria este discretă. [2]

***Faza anurică*** durează 9-17 zile, cu limite mai largi de la 36 ore la 40 zile. Ea debutează odată cu instalarea oligo-anuriei. La cei cu diureză păstrată se întâlneşte reducerea marcată a RFG.

*Clinic* se caracterizează prin semne şi simptome determinate de pierderea funcţiei renale:

- *febră* la debut, apoi temperatura este normală;
- *manifestări respiratorii*: dispnee acidotică (Küssmaul), halenă amoniacală, plamânul uremic (edem interstiţial cu progresie către revărsat alveolar, radiologic cu opacitaţi micro şi macro nodulare, imprecis delimitate, bilaterale, care răspunde favorabil la ultrafiltrare), infecţii respiratorii;
- *manifestări cardio-vasculare*: tahicardie, hipotensiune arterială de regulă, HTA datorită hiperhidratării, tulburări de ritm secundare diselectrolitemiilor, pericardită, edem pulmonar acut, insuficienţă cardiacă; [2]
- *manifestări cutaneo-mucoase*: paloare tegumentară, icter, diateză hemoragică (sufuziuni cutaneo-mucoase, echimoze, necroze cutanate), eritem pruriginos (sugerează o cauză alergică a IRA); [7]
- *manifestări digestive*: greaţă, vărsături, sughiţ, scaune diareice, dureri abdominale difuze, hemoragii digestive superioare, pancreatită acută (poate fi şi cauză şi efect în IRA);
- *manifestări neurologice*: agitaţie, somnolenţă, convulsii, comă vigilă;
- *manifestări renale*: oligo-anuria este semnul cardinal, constă în eliminarea unei cantităţi de urină sub 400ml/zi. Anuria completă sugerează fie o cauză obstructivă, fie o ocluzie vasculară. Există tipuri de IRA cu diureză normală, caracteristice, în general, unor nefrite tubulointerstiţiale acute toxice.

*Paraclinic:*

- sumarul de urină: urina poate fi tulbure, hematurică sau purulentă; osmolaritatea urinară este scăzută; sedimentul urinar este diferit în funcţie de cauza IRA- în IRA prerenală se întâlneşte un sediment urinar inactiv, în IRA postrenală sedimentul este bogat în hematii şi leucocite, iar în IRA de cauză nefrotoxică şi ischemică sunt frecvenţi

cilindrii epiteliali şi granuloşi, de obicei asociaţi cu proteinurie < 1g/zi şi cu hematurie microscopică. Există o corelaţie slabă între severitatea IRA şi sedimentul urinar: cilindrii hematici indică de obicei injurie glomerulară acută, dar sunt observaţi şi în nefrite interstiţiale acute; cilindrii leucocitari sugerează o nefrită interstiţială, dar pot fi întâlniţi şi în boli renale cronice datorită fibrozei interstiţiale. Eozinofiluria are o specificitate de numai 85% în nefritele interstiţiale alergice medicamentoase, în 15% din cazuri se întâlneşte în boli ateroembolice, IRA ischemică sau nefrotoxică[1];

- hemoleucograma evidenţiază: anemie normocromă, normocitară, leucocitoză chiar în absenţa infecţiei, trombocite normale sau scăzute;
- biochimic:
    - ureea creşte rapid în faza iniţială (50-100mg/dl/zi), apoi lent (20mg/dl/zi)
    - creatinina creşte cu 0,5 mg/zi
    - acidul uric creşte până la 12 mg/dl
    - Na scade la 130 mEq/l, K creşte la 7 mEq/l, Ca scade la 3,5 mEq/l, fosfaţii cresc > 8 mEq/l, bicarbonaţii scad la 20 mEq/l
    - hiperglicemie, hiperlipemie, PTH creşte;
    - ecografia evidenţiază rinichi de dimensiuni normale sau uşor măriţi şi permite diagnosticul uropatiei obstructive; [2]
    - urografia intravenoasă trebuie evitată la aceşti pacienţi datorită nefrotoxicităţii substanţei de contrast (nefropatia la substanţele de contrast);
    - RMN este extrem de util în detectarea stenozei de arteră renală (utilă şi în evaluarea crizelor renovasculare acute).[1]
    - puncţia biopsie renală se indică de urgenţă în caz de suspiciune de glomerulonefrită rapid progresivă şi vasculite.

***Faza poliurică*** începe odată cu reluarea diurezei şi se termină cu normalizarea funcţiei renale. Poliuria se poate instalează brusc (diureză 3000-4000 ml/zi) sau lent (diureza creşte progresiv cu 300-400 ml/zi). Starea clinică a

pacienţilor se ameliorează, iar paraclinic produşii de retenţie azotată au o creştere paradoxală în primele 5 zile ale fazei poliurice, urmate de un platou timp de 5 zile şi în final scad rapid; tulburările hidroelectrolitice se ameliorează progresiv. [2] Diureza poate fi excesivă atunci când recuperarea procesului de reabsorbţie tubulară este întârziată faţă de filtrarea glomerulară. [1]

***Faza de recuperare functională.*** Poliuria diminuă progresiv până la instalarea diurezei normale. Filtrarea glomerulară creşte progresiv în aproximativ un an. Funcţiile tubulare renale revin la normal.

## Diagnostic

### *Diagnostic pozitiv*

Diagnosticul pozitiv se stabileşte pe baza datelor anamnestice (existenţa unei suspiciuni clinice, dată de o patologie acută, care implică scăderea RFG - sepsis, hipotensiune, nefrotoxic, etc.), a manifestărilor clinice şi a explorărilor paraclinice. Produşii de retenţie azotată cresc în dinamică de la o zi la alta. În viitor vor fi utilizaţi biomarkeri mai fideli ai funcţiei renale precum cictatina C, dar şi biomarkeri urinari ai leziunii tubulare (interleukina 18, KIM 1, NGAL).

Diagnosticul precis al IRA se formulează pe baza criteriilor RIFLE.

***Diagnosticul diferenţial*** se face cu acutizarea unei boli cronice de rinichi şi cu boala cronică de rinichi stadiul 5. **(Tabelul 11.2)**

***Tabel 11.2*** *Diagosticul diferenţial între injuria renală acută şi boala cronică de rinichi acutizată.*
*(Adaptat după Urgenţe medico-chirurgicale, Editura Universitaria, Craiova, 2009)*

| **Anamneză nefrologică** | IRA | BCR |
|---|---|---|
| Simptome sugestive pentru o boală renală cronică (astenie, inapetenţă, poliurie, nicturie, prurit) | Absente | Prezente |
| HTA | Absentă | Prezentă |
| Examene de urină patologice | Absente | Prezente |
| Retenţie azotată (uree şi creatinină serice crescute) | Absente | Prezente |
| **Examenul clinic:** | **IRA** | **BCR** |
| Semne la nivelul tegumentelor şi fanerelor (paloare teroasă, leziuni de grataj, semnul Terry) | Absente | Prezente |
| Manifestări ale polineuropatiei senizitivo-motorii uremice | Rare şi discrete | Prezente adesea |
| Efecte (complicaţii) ale HTA (retinopatie, cardiopatie hipertensivă) | Absente (excepţie HTA primară concomitentă) | Prezente la majoritatea pacienţilor |

| Explorări paraclinice | IRA | BCR |
|---|---|---|
| Semne radiologice ale bolii osoase renale | Absente | Prezente |
| Anemia | ± în funcţie de etiologia, durata şi complicaţiile IRA | Totdeauna prezentă, în grade variabile, în funcţie de stadiul IRC (excepţie polichistoza renală şi nefropatia ischemică) |
| Dimensiunile rinichilor evidenţiate la explorări imagistice (ecografie renală) | Normale sau crescute | Reduse, exceptând: polichistoza, amiloidoza, nefropatia lupică şi diabetică |

Diagnosticul diferenţial între diversele forme de IRA intrinsecă se face pe baza examenului de urină:

- în glomerulonefrite, vasculite: hematii dismorfe, cilindrii hematici, proteinurie
- în NTA: cilindrii epiteliali, celule epiteliale, proteinurie minimă
- în nefrita interstiţială: leucociturie, eozinofilurie
- proteinurie sub 1g/zi se întâlneşte în IRA ischemică sau nefrotoxică, proteinurie > 1g/zi în boli glomerulare şi mielom multiplu, nefrite interstiţiale alergice determinate de AINS
- hemoglobinuria, mioglobinuria: hemoliză, rabdomioliză.

IRA funcţională se diferenţiază de IRA intrinsecă prin indicii urinari **(tabelul 11.3).**

***Tabelul 11.3*** *Diagnosticul diferenţial al IRA prerenală cu IRA intrinsecă.*
*(Adaptat după Brenner and Rector's, The Kidney, 8th edition, 2008)*

| Indice urinar | IRA prerenală | IRA intrinsecă |
|---|---|---|
| Fracţia de excreţie a $Na^+$ (%) | <1 | >1 |
| Concentraţia sodiului urinar (mEq/L) | <10 | >20 |
| Densitatea urinară | 1020 | <1010 |
| Osmolaritate urinară (mOsm/kg $H_2O$) | >500 | <250 |
| Raportul creatinină urinară/creatinină plasmatică | >40 | <20 |
| Index de insuficienţă renală UNa/Ucr/Pcr | <1 | >1 |
| Sedimentul urinar | Cilindrii hialini | Cilindrii granuloşi |

## Forme clinice particulare de IRA

### *IRA după administrare de substanţe de contrast iodate*

IRA după administrarea de substanţe de contrast se poate produce prin două mecanisme: vasoconstricţie renală care determină ischemie la nivelul medularei

renale şi toxicitate tubulară directă prin eliberarea de radicali liberi de oxigen. Factorii de risc asociaţi cu apariţia IRA sunt: boli renale preexistente, mielom multiplu, diabet zaharat, depleţie volemică, vârsta peste 60 ani, insuficienţa cardiacă severă, administrarea repetată de substanţe de contrast la interval < 72 ore. Agenţii de contrast neionici şi cu osmolaritate joasă au nefrotoxicitate mai scăzută. Creşterea creatininei serice apare la 24-48 ore după administrarea substanţei de contrast, este maximă la 3-5 zile şi revine la valorile de bază după 7 zile. De obicei IRA este uşoară şi tranzitorie, doar la pacienţii cu boală renală preexistentă pot persista valori crescute ale creatininei. Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu IRA acută prin emboli de colesterol, aparută după angiografie, la pacienţii cu ateroscleroză generalizată.

Tratamentul este în primul rând profilactic şi constă în hidratarea per os şi/sau i.v. (cu ser fiziologic), pre şi post intervenţie, evitarea altor nefrotoxice, doze minime de substanţe de contrast. Administrarea de antagonisti de adenozină (teofilina per os) şi de captatori de radicali liberi de oxigen (acetil-cisteina) deşi a dat rezultate inconstante este recomandată pre şi postintervenţie. Acetil-cisteina se administrează în doză de 600 mg per os la 12 ore, 4 prize, prima cu o zi anterior intervenţiei.

### *Sindromul hepatorenal*

Sindromul hepatorenal (SHR) este o formă particulară de IRA funcţională care se dezvoltă la pacienţii cu boli hepatice severe (ciroză hepatică). În patogenia SHR sunt implicate vasoconstricţia intrarenală şi creşterea volumului plasmatic total, secundare vasodilataţiei splahnice progresive şi reducerii volumului sangvin arterial sistemic.

***Forme clinice:***

- Tip 1- *SHR forma acută*- se caracterizează prin alterarea rapidă a funcţiei renale în mai puţin de 2 săptămâni. În apariţia IRA sunt implicaţi factori precipitanţi ca: tratamentul cu diuretice în doze mari, paracenteza şi hemoragia digestivă.
- Tip 2- *SHR forma cronică*- se instalează insidios la pacienţii cu ciroză hepatică decompensată, cu ascită masivă, refractară la tratament.

***Criterii de diagnostic***:

- creatinina serică > 1.5 mg/dl care creşte progresiv în zile, săptămâni, la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă;
- sodiul urinar < 10 mEq/l, în absenţa administrării de diuretice;

- proteinurie < 0,5 g/zi;
- absenţa altor cauze de IRA (obstructivă sau parenchimatoasă), medicamente nefrotoxice;
- lipsa de răspuns după reechilibrare volemică şi hidroelectrolitică;
- diureză < 500 ml/zi;
- sodiul seric < 130 mEq/l. [4]

***Diagnosticul pozitiv*** este unul de excludere şi trebuie făcut cu alte forme de IRA care apar la un pacient cu ciroză.

***Prognosticul*** este sever, dependent de gravitatea bolii hepatice, de regulă, un prognostic vital, rezervat la câteva zile sau săptămâni.[13] Prevenirea SHR se impune la pacienţii cu peritonită bacteriană spontană, la care s-a demonstrat că administrarea concomitentă de antibiotic şi albumină a prevenit apariţia SHR. Paracentezele evacuatorii pot fi de asemenea un factor precipitant al SHR. [1]

***Tratamentul*** constă în *transplant hepatic*, singura soluţie terapeutică eficace a complicaţiilor cirozei hepatice. Numai la pacienţii care urmează să primească un transplant hepatic este indicat tratamentul intensiv cu:

- *vasodilatatoare renale (*dopamina şi prostaglandinele sistemice), indicate pentru efectul lor de vasodilataţie renală, nu s-au dovedit eficiente în SHR; [3,7]
- *vasoconstrictoare sistemice*: analogii vasopresinei sunt cel mai eficient tratament în SHR (ornipresina a fost abandonată din cauza efectelor ischemice sistemice severe, terlipresina – un analog de vasopresină modern, ameliorează funcţia renală de la 2/3 la 3/4 din cazurile de SHR, mai ales de tip II cu o incidenţă a episoadelor ischemice mai redusă (10-25%). Studiile clinice, în care terlipresina 1mg i.v. de 2 ×/zi a fost asociată cu albumina, au arătat o supravieţuire la 5 din 12 pacienţi, la 15 zile, comparativ cu nici unul în grupul de control.
- evoluţie favorabilă a fost observată la asocierea *octreotide* cu *midodrine (agonişti α-adrenergici)* şi infuzia de *albumină*.[14]
- *şunt-ul transjugular intrahepatic porto-sistemic* (TIPS) - ameliorează funcţia renală prin reducerea presiunii portale. Deoarece această procedură determină o mortalitate crescută prin apariţia encefalopatiei hepatice sunt necesare studii prospective care să demonstreze că îmbunătăţirea funcţiei renale determină creşterea supravieţuirii. [1]

*Dializa hepatică (albuminică)* constă în epurarea extracorporeală atât a substanţelor hidrosolubile cât şi a celor legate de albumină. Prin înlăturarea substanţelor legate de albumină (acizi biliari, etc.), care se acumulează în insuficienţa hepatică, se reduce efectul negativ al acestora asupra funcţiei hepatice şi asupra altor organe.[4]

## Tratament

Tratamentul se efectuează în echipe complexe formate din: nefrolog, urolog, specialist ATI, cardiolog şi este diferit în funcţie de cauza IRA, de complicaţii şi comorbidităţi.

### *Tratamentul injuriei renale acute prerenale*

IRA prerenală este reversibilă după reluarea perfuziei renale, cu revenirea la normal a ureei şi creatininei serice după 24-48 ore. Pacienţii cu şoc hipovolemic sunt cel mai bine monitorizaţi prin măsurarea PVC:

- la valori ale PVC < 2 cm H2O, hipovolemia trebuie corectată prin umplerea patului vascular, cu soluţii izotone (clorura de sodiu 0, 9 %), soluţii cu valoare isotonică mare (sânge, plasmă, albumină). Lichidele se administrează până la normalizarea presiunii arteriale şi obţinerea unui flux urinar de 30 ml/oră, cu evitarea supraîncărcării şi producerea EPA, mai ales la pacienţii vârstnici cu afecţiuni cardiovasculare. [5] Refacerea volemiei în cazul hemoragiilor se face de preferinţă cu transfuzii de masă eritrocitară, dar soluţiile saline izotone pot fi suficiente la un pacient fără hemoragie activă şi stabil hemodinamic. [9] Studii recente, care au comparat rezultatele obţinute cu substanţe coloide faţă de cele cristaloide, au demonstrat că utilizarea de rutină a substanţelor coloide este asociată cu rezultate negative şi nu este recomandată. Soluţiile saline izotone sunt recomandate şi în cazul arsurilor şi al pancreatitelor.[1] Albumina se administrează la valori ale serumalbuminelor < 2.5 g/dl şi la pacienţii cu ciroză şi sindrom hepatorenal. Soluţiile glucozate nu se administrează deoarece prin metabolizarea glucozei rezultă apă liberă, care scade tonicitatea mediului intravascular.
- la valori ale PVC > 8cm $H_2O$ se întrerupe administrarea de soluţii saline şi se ia în considerare insuficienţa de pompă care se tratează

cu tonicardiace, diuretice, vasodilatatoare pentru reducerea postsarcinii. [2]

## Tratamentul injuriei renale acute intrinseci

### *Tratamentul preventiv*

Restaurarea rapidă a volumului intravascular reduce incidenţa necrozei tubulare acute după intervenţii chirurgicale laborioase, traumatisme severe, arsuri. Există studii recente care au demonstrat reducerea semnificativă a disfuncţiei de organ şi a mortalităţii la pacienţii cu sepsis la care s-a administrat o combinaţie de substanţe coloide, cu masă eritrocitară şi substanţe vasopresoare. Importanţa menţinerii euvolemiei, în situaţii clinice cu risc crescut, a fost demonstrată cel mai bine în cazul nefropatiei la substanţe de contrast. Administrarea profilactică a soluţiilor saline, înainte şi după procedură, este mai eficientă în prevenirea IRA decât manitolul şi furosemidul, care de fapt trebuie evitate în aceste situaţii.[1,17]
Există studii care au demonstrat eficienţa N-acetilcisteinei în prevenirea nefropatiei de contrast. Aceasta se administrează în doză de 600mg de 2ori/zi, pre şi post procedura, în asociere cu hidratarea. De asemenea, utilizarea unor substanţe de contrast izoosmolare sau a unor substanţe de contrast mai puţin nefrotoxice (gadolinium), reduc incidenta nefropatiei de contrast. În ultimii ani, explorarea vaselor renale şi a aortei abdominale la pacienţii cu boală cronică de rinichi, se face prin RMN, care oferă imagini adecvate fără a determina însă afectare renală.

AINS, diureticele şi IEC trebuie să se utilizeze cu precauţie la pacienţii cu boală cronică de rinichi, cu hipovolemie, deoarece ele pot converti o IRA prerenală într-o NTA ischemică. De asemenea utilizarea substanţelor nefrotoxice (gentamicina) este interzisă la aceşti pacienţi.

### *Tratament specific*

*Dopamina.* Dopamina, în doze de 1-3 mg/kgcorp/min (doze renale), utilizată în studii clinice prospective, nu a demonstrat că previne sau influenţează evoluţia NTA ischemice sau nefrotoxice. Dopamina este un modulator important al funcţei renale ce acţionează pe două subpopulaţii de receptori dopaminergici:

- DA-1, localizaţi la nivelul vaselor şi membranei bazale a tubului contort proximal

- DA-2 localizaţi la nivelul terminaţiilor nervoase simpatice ce inervează vasele renale.

Stimularea DA-1 produce vasodilataţie şi inhibiţia reabsorbţiei tubulare de sodiu, iar stimularea de DA-2 produce vasoconstricţie.

Administrarea de dopamină în doză de 1-5 μg/ kgcorp/min, în soluţie fiziologică 0,9% şi volemie adecvată (PVC > 8 cmH2O) produce:

- vasodilataţia arteriolelor aferente şi eferente, creşterea fluxului sanguin şi a RFG

- creşterea diurezei şi a natriurezei.

Doze moderate de dopamină - 5-15 μg/kgcorp/min - au efect inotrop pozitiv, iar peste 15 μg/kgcorp/min determină efect vasoconstrictor. La un nivel al creatininei serice sub 6 mg/dl, administrată în combinaţie cu furosemidul, dopamina determină stabilizarea funcţiei renale, pe când în IRA avansată- creatinina serică > 6 mg/dl- este necesară terapia de substituţie renală - dializa.

Dopamina poate fi chiar toxică, în doze mici determină tahicardie, aritmie, ischemie mezenterică şi miocardică. De aceea, administrarea de rutină a dopaminei la pacienţii cu IRA nu este justificată.

*Fenodolpam*, agonist de dopamină selectiv, determină o vasodilataţie renală şi o natriureză mai mare decât dopamina. Unele studii au sugerat că are un rol renoprotector, dar studii efectuate pe un număr mai mare de pacienţi, care comparau fenodolpamul cu hidratarea nu au demonstrat nici un beneficiu.

*Diureticele de ansă* sunt frecvent utilizate la pacienţii cu IRA oligurică, în doze mari, în încercarea de a converti IRA oligurică în IRA non-oligurică. Furosemidul creşte diureza, dar nu influenţează rata mortalităţii, nu reduce durata normalizării retenţiei azotate şi nu reduce necesarul de dializă. Acesta are şi efecte secundare: hipovolemie, hipokalemie, afectarea auzului şi exacerbarea IRA. De aceea, utilizarea lui este recomandată numai în IRA asociată cu hipervolemie.

*Manitolul* este un diuretic osmotic care reduce edemul tisular şi provoacă vasodilataţie intrarenală prin stimularea producţiei de prostaglandine. Nu există date concludente care să recomande utilizarea lui la pacienţii anurici. La pacienţii anurici poate determina expansiunea volumului intravascular şi apariţia edemului pulmonar acut, sau poate precipita IRA prin diureza excesivă.

*Peptidul natriuretic atrial (PNA)* este un polipeptid sintetizat de musculatura atrială care creşte coeficientul de ultrafiltrare prin scăderea rezistenţei în arteriola aferentă. Analogul sintetic al PNA s-a dovedit eficient în prevenire IRA ischemice sau nefrotoxice, dar studii multicentrice prospective nu au demonstrat scăderea mortalităţii sau a necesarului de dializă.

*Factorul de creştere insulin-like* este eficient în prevenirea necrozei tubulare acute, dar nu influenţează o IRA instalată. Acesta acţionează prin stimularea secreţiei de oxid nitric, a sintezei de proteine şi scăderea apoptozei celulelor lezate.

## *Tratamentul de substituţie al funcţiilor renale*

Tatamentul de substituţie al funcţiilor renale (TSFR) prin dializă nu grăbeşte recuperarea la pacienţii cu injurie renală acută. [1] Momentul iniţierii terapiei de substituţie este foarte important, dar nu există un consens unanim, mai ales în ceea ce priveşte nivelul retenţiei azotate. Valorile retenţiei azotate (uree> 200 mg/dl, creatinină >10 mg/dl, RFG < 7-10 ml/min/1.73m$^2$) au un caracter orientativ, nefrologul şi medicul ATI hotărând iniţierea TSFR în contextul clinic. [4]

Indicaţiile absolute pentru iniţierea terapiei de substituţie renală sunt:

- uremia simptomatică (encefalopatia, asterixis, frecătura pericardică)
- oligoanuria > 48 ore
- acidoza severă (RA< 15 mEq/l)
- hiperpotasemia ($K^+$ > 6.5 mEq/l)
- hipervolemia (edemul pulmonar) refractară la tratamentul medical.[1]

Metodele de supleere renală folosite în IRA sunt: hemodializa intermitentă, hemofiltrarea şi hemodiafiltrarea continuă, dializa peritoneală. Alegerea uneia dintre metode se realizează în funcţie de resursele sistemului de sănătate, de experienţa medicului şi de statusul clinic al pacientului. [5,18,19] Creşterea supravieţuirii prin tehnicile continue versus intermitente nu a fost demonstrată în unele studii. [8]

*Hemodializa acută intermitentă* constă în 3-4 ore de dializă zilnic sau în zile alternative, în funcţie de statusul catabolic. Pentru efectuarea ei este necesară inserţia unui cateter venos central cu debit mare (în vena jugulară, subclaviculară sau femurală).

- Are urmatoarele indicaţii:
- IRA cu hipercatabolism
- intoxicaţii
- hiperkalemia, hipernatremia
- eşec al hemofiltrării sau al dializei peritoneale.[2]

*Tehnicile continue de substituţie a funcţiilor renale* (hemofiltrarea continuă veno-venoasă, hemodializa continuă veno-venoasă sau o combinaţie a celor două – hemodiafiltrarea - vezi capitolul 13- Terapii de substituţie a funcţiilor renale) au apărut ca răspuns la nevoile particulare de supleere extrarenală în cazul IRA la pacienţii cu instabilitate hemodinamică şi hipercatabolism, care necesită un suport nutriţional parenteral şi un aport lichidian mai important[12,20]. Hemofiltrarea are urmatoarele indicaţii:

- IRA cu instabilitate hemodinamică (post intervenţii cardiovasculare, şoc septic)
- IRA cu hiperhidratare şi oligoanurie.

*Dializa peritoneală* este folosită din ce în ce mai puţin la pacienţii cu IRA, datorită dezvoltării celorlalte metode, hemodializa intermitentă sau continuă, acolo unde acestea nu sunt accesibile.

### Tratamentul complicaţiilor

***Edemul pulmonar acut*** este secundar hiperhidratării la pacienţii oligoanurici. Tratamentul EPA este o mare urgenţă medicală şi cuprinde:

- oxigenoterapie cu debit crescut
- furosemid în doze mari: 240-500 mg i.v. în 30-60 minute
- nitroglicerină i.v.
- antihipertensive: nitroprusiat de sodiu. Datorită riscului de compromitere a hemodinamicii renale administrare IEC trebuie evitată.
- venesecţia este o masură recomandată la pacienţii care nu au anemie, pentru a câştiga timp până la iniţierea hemodializei. [2]

***Tratamentul hiperkalemiei:***

La valori ale $K^+$de 6-6.5 mEq/l se indică întreruperea medicaţiei care poate creşte potasiul (spironolactona, IEC, sartan) şi administrarea de răşini schimbătoare de ioni, furosemid.

La valori ale $K^+$> 6.5 mEq/l datorită riscului de stop cardiac tratamentul este o urgenţă şi presupune:

- Furosemid:120-240 mg i.v;
- Bicarbonat de sodiu 8,4%, 40-100 ml i.v. în 30-60 minute, determină intrarea potasiului în celulă, efectul apare în 3-4 ore;
- ß-mimetice: isoprenalina i.v. dacă se instalează bloc AV complet sau albuterol inhalator
- glucoză hipertonă 50%, 50 ml tamponată cu 10 UI insulină administrată în perfuzie rapid (60 minute);
- calciu gluconic, 20-60 ml i.v. previne apariţia aritmiilor cardiace, nu scade nivelul $K^+$ seric;
- răşini schimbătoare de ioni: Kayexalat, care fixează intestinal $K^+$,15-30 g de 4 ori/zi per os, sau pe sondă intestinală, urmat de lavaj;
- la pacienţii oligurici cu K>7 mEq/l hemodializa este cel mai eficient tratament.

## Nutriţia pacientului cu IRA

Obiectivele managementului nutriţional sunt:

- minimalizarea efectelor uremiei
- prezervarea proteinelor serice
- menţinerea homeostaziei hidrice, acidobazice şi hidroelectrolitice.

Deoarece pacientul este într-o stare hipercatabolică aportul caloric este de 30-50 cal/kgc/zi, în funcţie de gradul hipercatabolismului. Aportul proteic este de 0, 3 -0, 5 g/kgcorp/zi la pacienţii nedializaţi şi 1-1, 3 g/kgcorp/zi la pacienţii dializaţi. Aportul lichidian se calculează după formula: diureza+ 500ml (pierderi prin perspiraţie şi fecale) + pierderile extrarenale (diaree, vărsături) + 50 ml pentru fiecare grad Celsius peste normal. Aportul de sare va fi de 1g/zi la pacienţii nedializaţi şi de 2-3 g/zi la cei dializaţi. Pacienţii cu tulburări hidroelectrolitice necesită bilanţ zilnic, iar necesarul este adaptat corespunzător

## Monitorizarea pacientului cu IRA

La pacientul cu IRA trebuie evaluată zilnic starea de hidratare: tensiunea, edeme, starea de umplere a sistemului venos, greutate, diureză, pierderi extrarenale, aport hidric parenteral/per os. Retenţia azotată şi ionograma se determină zilnic iniţial şi la 3 zile în faza poliurică. La externare, pacientul trebuie evaluat ambulator la intervale mici (la o săptămână în prima lună, apoi lunar în primele 3 luni).

## Prognosticul IRA

In NTA prognosticul este variabil în funcţie de severitatea bolii care a determinat IRA şi de comorbidităţi. Mortalitatea este de 50-80% la pacienţii internaţi în secţia de terapie intensivă. [11] Factori de risc independenţi sunt: vârsta, comorbidităţile, sepsisul şi intervenţiile chirurgicale recente.[9,10] Prognosticul IRA funcţionale şi IRA obstructivă este mai bun. Procesul de vindecare a rinichilor începe în 2-3 săptămâni de la injuria renală acută şi durează până la un an. În 5 % din cazuri IRA este ireversibilă şi pacientul dezvoltă boală cronică de rinichi stadiul 5.

## Bibliografie


1. **Brenner and Rector's**, *The Kidney* 8th edition, 2008: 945-977
2. **Răducu Nemeş, Ion Georgescu, Aurelia Ionescu, Luminiţa Chiuţu**. *Urgente medico-chirurgicale*, Editura Univesitaria, Craiova, 2009:83-99
3. **Nicolae Ursea.** *Tratat de nefrologie*, Editura Fundaţiei Române a rinichiului, Ediţia a II a, 2006: 953-1048
4. **Covic A, Covic M, Segal L, Gusbeth-Tatomir P**. *Manual de nefrologie*, Editura Polirom, 2007: 260-278
5. **Alexandru Ciocâlteu**. *Tratat de Nefrologie*, Editura National, 2006: 563-592
6. **Gabriel Ungureanu, Maria Covic**. *Terapeutică medicală*, Editura Polirom, 2000: 428-437
7. **Nicolae Ursea,** *Manual de nefrologie*, Editura Fundaţiei Române a rinichiului, Bucuresti 2001: 507-534
8. **Dominik E. Uehlinger, Stephan M. Jakob, Paolo Ferrari, Markus Eichelberger, Uyen Huynh-Do.**Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* (2005) 20: 1630–1637
9. **Gordon J. Prescott, Wendy Metcalfe, Jyoti Baharani, Izhar H. Khan, Keith Simpson, W. Cairns S. Smith and Alison M. MacLeod,** A prospective national study of acute renal failure treated with RRT: incidence, aetiology and outcomes. *Nephrol Dial Transplant* (2007) 22: 2513–2519
10. **Helmut Schiffl and Rainald Fischer**. Five-year outcomes of severe acute kidney injury requiring renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* (2008) 23: 2235–2241
11. **Gordon J. Prescott, Wendy Metcalfe, Jyoti Baharani, Izhar H. Khan, Keith Simpson,**
12. **W. Cairns S. Smith and Alison M. MacLeod.** A prospective national study of acute renal failure treated withRRT: incidence, aetiology and outcomes. *Nephrol Dial Transplant* (2007) 22: 2513–251
13. **J. A. van Geelen, H. H- Vincent and M. A. D. H. Schalekamp**. Continuous Arteriovenous Haemofiltration and Haemodiafiltration in Acute Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant* (1988)2: 181-186
14. **Ji-Tseng Fang, Ming-Hung Tsai, Ya-Chung Tian, Chang-Chyi Jenq, Chan-Yu Li, Yung-Chang Chen, Jau-Min Lien, Pan-Chi Chen and Chih-Wei Yang** Outcome predictors and new score of critically ill cirrhotic patients with acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* (2008) 23: 1961–1969
15. **I. R. Shilliday, K. J. Quinn and M. E. M. Allison,** Loop diuretics in the management of acute renal failure:a prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Nephrol Dial Transplant* (1997) 12: 2592–2596
16. **Bertrand Dussol1, Sophie Morange, Anderson Loundoun, Pascal Auquier and Yvon Berland.** A randomized trial of saline hydration to prevent contrast nephropathy in chronic renal failure patie. *Nephrol Dial Transplant* (2006) 21: 2120–2126
17. **Acker C.G., Singh A.R., Flick R.P. Et al.** *A trial of thyroxine in acute renal failure* Kidney Int. 2000; 57: 293
18. **Baldwin L., Henderson A., Hickman P.** *Effect of postoperative low-dose dopamine on renal function after elective major vascular surgery.* Ann Intern. Med. 1994; 120: 744
19. **Barton I.K., Hilton P.J., Taub N.A. et al,** *Acute renal failure treated with haemofiltration: factors affectiong autcome.* Q.J. Med. 1993; 86:81
20. **Bellono R. Boyce N.** *Acute continuous hemodiafiltration: A prospective study of 110 patients with a revirw of the literature.* Am. J. Kidney. Dis. 1993; 21:508

# CAPITOLUL 12 - BOALA CRONICĂ DE RINICHI

*EUGEN MOȚA, SORIN IOAN ZAHARIE*

## Definiție

Boala cronică de rinichi (BCR) este un sindrom fiziopatologic complex, de etiologie multiplă, caracterizat prin incapacitatea rinichilor de a-şi îndeplini funcţiile fiziologice, datorită distrugerii progresive şi ireversibile a nefronilor, cu evoluţie progresivă către stadiul terminal ce impune iniţierea uneia dintre metodele de substituţie a funcţiilor renale (hemodializa, dializa peritoneală, transplantul renal).

BCR este mai degrabă un concept epidemiologic decât unul clinic. Termenul de "boală cronică de rinichi" (BCR) a fost introdus în anul 2002 de către grupul de lucru "The Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI)" ca fiind [1]:

- scăderea ratei filtrării glomerulare (RFG) sub 60 ml/min/1.73m$^2$ suprafaţă corporală, persistentă (mai mult de 3 luni), cu / fără leziune renală

*sau*

- prezenţa unei afectări renale mai mult de 3 luni, demonstrată prin modificări morfopatologice sau prezenţa markerilor de leziune (albuminurie/proteinurie, sediment urinar patologic sau modificări renale decelabile imagistic)[1].

În ultimii ani termenul consacrat de "insuficienţă renală cronică" (diminuarea progresivă a RFG sub 60 ml/min/1,73 m$^2$ suprafaţă corporală) a fost înlocuit cu cel de „boală cronică de rinichi", mai adecvat pentru a caracteriza disfuncţia renală cronică, deoarece [2]:

- evidenţiază existenţa afectării renale cronice la pacienţii cu RFG normală (stadiul 1 al BCR) sau uşor redusă, între 60 şi 90 ml/min/1,73 m$^2$ suprafaţă corporală (stadiul 2 al BCR);
- include pacienţii cu transplant renal, care necesită o monitorizare clinică nefrologică.

BCR se clasifică în 5 stadii pe baza estimarii RFG [1]. Clasificarea K/DOQI a BCR (**Tabelul 12.1**) este simplă, permite tratamentul precoce a BCR (prevenţia primară), îndrumarea pacientului către nefrolog (din stadiul 3) şi oferă medicilor implicaţi în managementul pacienţilor cu BCR (nefrologi, diabetologi, cardiologi,

urologi, medici de familie) de pretutindeni un limbaj medical comun, uşor de înţeles şi aplicabil în practica clinică şi în cercetarea stiinţifică. Boala cronică de rinichi reuneşte pacienţii cu diferite nefropatii, având sau nu insuficienţă renală.

***Tabelul 12.1:*** *Clasificarea stadială a BCR (conform ghidului K/DOQI)* [1]

| Stadiul | Descriere | RFG (ml/min/1,73m$^2$ suprafaţă corporală) |
|---|---|---|
| 1 | Afectare renală cu RFG normală sau ↑ | ≥ 90 |
| 2 | Afectare renală cu ↓ uşoară a RFG | 60-89 |
| 3 | ↓ moderată a RFG | 30-59 |
| 4 | ↓ severă a RFG | 15-29 |
| 5 | stadiul terminal | <15 sau dializă |

Se poate decela scăderea uşoară a RFG (RFG 60 - 89 ml/min/1.73 m$^2$), fără leziune renală. Această condiţie se poate întâlni la copii, bătrâni (valori considerate normale vârstei datorită reducerii RFG prin apoptoza nefronilor), la persoane cu dietă vegetariană, nefrectomie unilaterală, depleţie de volum lichidian extracelular, boală sistemică asociată cu reducerea fluxului sanguin renal (insuficienţă cardiacă, ciroză hepatică)[1].

## Epidemiologia BCR

BCR este o problemă majoră de sănătate publică pe plan mondial; datorită prevalenţei crescute, relevată de studii epidemiologice: de 18,3% în Australia (AUSDIAB)[3], respectiv 11% (19,5 milioane de pacienţi) în SUA (NHANES III)[4, 5]. În Europa Occidentală prevalenţa BCR în stadiile 3-5 este de aproximativ 10% din populaţia adultă [2].

În anul 2004 în lume existau 1.783.000 pacienţi incluşi în terapii de substituţie a funcţiilor renale (TSFR), din care 1.371.000 pacienţi (77%) dializaţi (HD/PD) şi 412.000 pacienţi (23%) transplantaţi renal.

În România se constată o crestere explozivă a numărului de pacienţi dializaţi (5447 în 2003) şi aproximativ dublu în 2009, ○ creştere a vârstei de iniţiere a

TSFR, dar procentul de pacienţi > 65 ani la includere este inferior celui european (EURO-DOPPS 47%).

Majoritatea pacienţilor cu BCR se încadrează în stadiile 1 şi 2, cu scăderea progresivă pe măsură ce boala evoluează spre stadiul 5, deoarece numărul pacienţilor care decedează (de cauză cardiovasculară, de regulă) este superior celui care ajung în stadiul final al bolii cronice de rinichi. În SUA studiul NHANES III (2003) a relevat următoarea prevalenţă a BCR: 11,2 milioane în stadiile 1-2 şi 8,3 milioane în stadiile 3-5, din care în stadiul 5 sunt 300000 de pacienţii dializaţi sau transplantaţi renal (**Figura 12.1**) [4, 5].

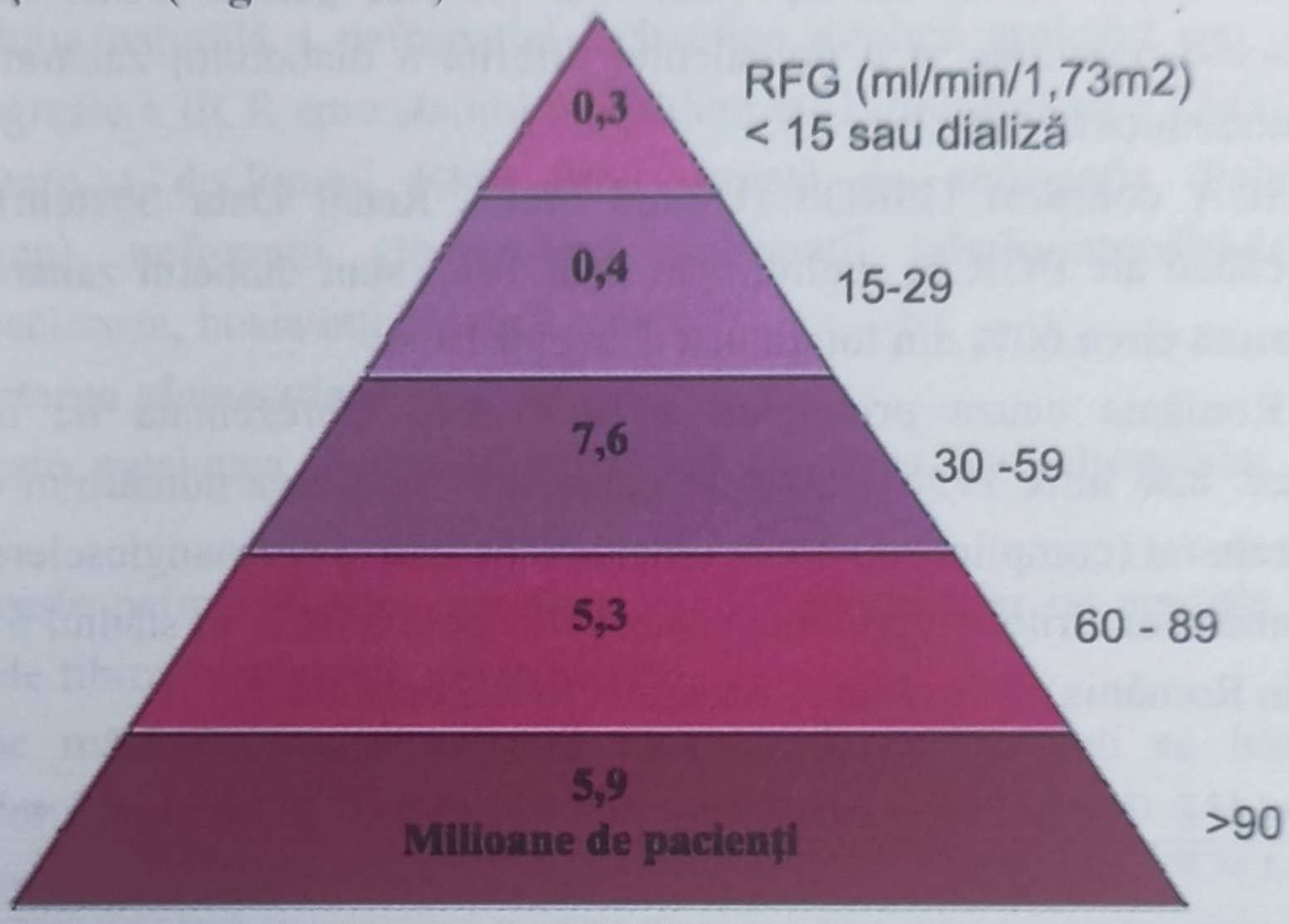


***Figura 12.1:*** *Prevalenţa BCR în SUA (11% din populaţia SUA) conform studiului NHANES III*

Incidenţa anuală a BCR în toate stadiile evolutive este necunoscută. BCR în stadiul 5 are o incidenţă raportată la 1 milion de locuitori / an de: 338 pacienţi în SUA [6], 150 în Japonia şi 80 în Europa.

BCR este subdiagnosticată şi pacienţii sunt îndrumaţi tardiv la nefrolog, în stadii avansate ale BCR (stadiul 4 sau 5), când terapia se limitează la iniţierea hemodializei sau a dializei peritoneale, în majoritatea cazurilor de urgenţă.

BCR are o evoluţie progresivă de la stadiile iniţiale spre stadiul 5, terminal (BCRT), dar riscul de a deceda prin evenimente majore cardiovasculare (infarct miocardic, accident vascular cerebral) este semnificativ mai mare decât şansa de a ajunge în stadiul 5 pentru a beneficia de terapia de substituţie a funcţiilor renale [1,7].

## Etiologia BCR

Toate tipurile de nefropatii pot conduce la BCR. Estimarea frecvenţei nefropatiei de bază (diagnosticată de nefrolog pe criterii clinice, fără confirmare histologică de cele mai multe ori) este dificilă, fiind folosite de obicei datele registrelor centrelor de dializă şi transplant renal, adică o populaţie selecţionată (cu BCR stadiul 5).

Cauzele BCR diferă în funcţie de regiunea geografică **(tabelul 12.2 şi 12.3)**, datorită multitudinii şi diversităţii factorilor de risc pentru BCR, în special a nivelului socio-economic şi a prevalenţei diferite a diabetului zaharat (boală cu evoluţie pandemică).

În SUA conform USRDS (United States Renal Data System) cele mai frecvente cauze ale BCR în stadiul 5 în anul 1998 sunt diabetul zaharat şi HTA, care reprezintă circa 60% din totalitatea cauzelor BCR [8, 9].

In România cauza principală a BCR este reprezentată de nefropatiile glomerulare, însă între 1996 – 2004 se constată o dublare a numărului de bolnavi cu diabet zaharat (complicat cu boală renală diabetică) şi nefroangioscleroză.

Glomerulonefritele reprezintă cauza principală a BCR în stadiul 5 în Europa (inclusiv în România) şi în zona Australia / Noua Zeelandă [10].

***Tabelul 12.2.*** *Cauzele BCR în stadiul 5 tratată prin hemodializă în Europa şi România* [10]

| Cauza BCR | Europa (%) | România (%) |
|---|---|---|
| Nefropatii glomerulare | 24,1 | 49 |
| Nefropatii interstiţiale | 19,4 | 23 |
| Nefropatia diabetică | 13,1 | 4 |
| Boli renale chistice | 8,2 | 8 |
| Boli sistemice | 6,4 | 1 |
| Nefropatii vasculare | 9,8 | 2 |
| Alte nefropatii | 4,6 | 10 |
| Cauze necunoscute | 14,4 | 3 |

***Tabelul 12.3.*** *Etiologia BCR în diverse regiuni ale Asiei* [10]

| Cauza BCR | China (%) | India (%) | Sydney (%) |
|---|---|---|---|
| Nefropatii glomerulare | 48,0 | 21,4 | 18,2 |
| Nefropatii interstiţiale | 33,5 | 36,3 | 36,8 |
| Nefropatia diabetică | 7,1 | 26,7 | - |
| Nefroangioscleroză | 6,2 | 10 | 7,8 |
| Polichistoza renală | 4,7 | 2 | 4,4 |
| Alte nefropatii | 0,5 | 3,3 | 29,5 |

În funcţie de vârstă, 50% dintre copii şi 15 % din adulţii cu BCRT incluşi în program de substituţie a funcţiilor renale (hemodializă/dializă peritoneală sau transplant renal) au ca boală renală de bază o nefropatie ereditară [10].

## Patogenia BCR

BCR se produce prin leziuni progresive şi ireversibile ale nefronilor, variabile ca severitate şi ritm de progresie a declinului RFG de la un individ la altul şi în funcţie de nefropatia de bază [11].

Evoluţia naturală a nefropatiei ischemice implică probabil cea mai rapidă rată de progresie a BCR spre stadiul 5 (scădere cu 12/ml/min/an a RFG), în ordine descrescătoare a declinului RFG fiind urmată de nefropatia diabetică (10-12/ml/min/an), nefropatii glomerulare, nefropatii tubulo-interstiţiale cronice, nefroangioscleroza, boala polichistică renală [2].

***Afectarea glomerulară***

- creşte presiunea intraglomerulară cu creşterea wall-stresssului şi leziuni endoteliale;
- creşte permeabilitatea peretelui capilar glomerular cu apariţia treptată a leziunilor de fibroză (scleroză) glomerulară;
- pe măsură ce unii nefronii sunt lezaţi, cei restanţi se hipertrofiază compensator, cu creşterea fluxului sanguin per nefron care încercă să menţină RFG în limite normale (ipoteza lui Brenner);

***Afectarea tubulo-interstiţială***

- la acelaşi grad de severitate prognosticul pe termen lung al nefropatiei tubulo- interstiţiale este mai bun decât cel al nefropatiei glomerulare;
- apare ca leziune iniţială în nefropatii interstiţiale şi poate fi consecinţa leziunilor glomerulare (prin ischemie şi proteinurie) în nefropatiile glomerulare.

***Leziunile vasculare*** determină ischemie cronică care are consecinţe asupra capilarelor glomerulare (glomeruloscleroză), cu alterarea perfuziei peritubulare (fibroză peritubulară), cu activarea sistemului renină angiotensină aldosteron şi apariţia vasoconstricţiei renale consecutive, care accelerează proceselul de fibroză.

## Screeningul pentru depistarea BCR

Depistarea BCR în stadii iniţiale permite elaborarea ulterioară a unui plan terapeutic eficient (schimbarea stilului de viaţă, terapie medicamentoasă) care să

permită controlul factorilor de risc pentru BCR având ca obiectiv încetinirea progresiei BCR spre stadiul 5.

Screeningul pentru BCR se aplică în primul rând grupurilor de populaţie cu risc crescut de apariţie a BCR: diabet zaharat, hipertensiune arterială, infecţii ale tractului urinar, litiaza reno-urinară şi obstrucţii ale tractului urinar, unele boli sistemice (lupus eritematos sistemic etc), pacienţi cu istoric familial de boală renală[2,11] şi presupune:

- măsurarea tensiunii arteriale;
- înălţime, greutate, indicele masei corporale (IMC);
- examenul sumar de urină evidentiază protenuria, hematuria, cilindruria, leucocituria etc;
- ureea şi creatinina serică şi estimarea RFG prin formula MDRD
- glicemia;
- ecografia renală este accesibilă şi foarte utilă pentru: determinarea dimensiunii rinichilor, ecodensităţii acestora, decelarea prezenţei unor chiste, a unor formaţiuni tumorale, a hidronefrozei etc.

**Rata filtrării glomerulare (RFG)**

1. ***Determinarea directă a RFG pe baza valorii creatininei serice (clearance-ul la creatinină endogenă)*** nu reflectă fidel funcţia renală, în unele situaţii [12]:

- hipertrofie compensatorie a nefronilor în unele nefropatii glomerulare cu hiperfiltrare (RFG crescută);
- variaţii ale producţiei de creatinină legate de:
  - dietă - creatinina serică variază în cursul zilei (de la 0,5 la 1 mg% după o masă bogată în carne prăjită, apoi scade lent)
  - masa musculară,
  - medicamente;
  - comorbidităţi.

Factori care cresc nivelul creatininemiei (subestimează RFG)[12]

- volumul masei musculare mare (halterofili etc);
- dieta bogată în carne sau suplimente cu creatină;
- substanţe cromogene non-creatininice (acetoacetat), substanţe neidentificate din hiperglicemii severe;
- medicamente (cefalosporine, spironolactonă);

- acid uric, acid ascorbic, fructoza;
- medicamente care interferă cu secreţia tubulară a creatininei (acid acetilsalicilic, cotrimoxazol);
- diabetul zaharat;
- edeme;
- insuficienţă cardiacă.

Factori care scad nivelul creatininemiei (RFG eronat mai mare)[12]

- reducerea masei musculare (tineri, vârstnici, neoplazii);
- BCR în stadii avansate (prin reducerea volumului masei musculare, creşterea secreţiei tubulare cu 20 - 40%, creşterea distrugerii intestinale a creatininei - 2/3 din creatinina produsă);
- hiperbilirubinemie;
- perioada premenstruală la femei.

Determinarea RFG prin măsurarea directă a clearance- ului la creatinină endogenă se poate face prin dozarea creatininei serice şi a creatininei urinare recoltate la anumite intervale de timp de la ingestia unei cantitati fixe de lichid, dificil de efectuat (erori de recoltare a urinii pentru dozarea creatininei urinare) şi de aplicat în practica clinică.

Pentru a se înlătura erorile legate de determinarea directă a clearance-ului la creatinină s-a căutat o formulă de estimare a RFG, uşor de aplicat în practica clinică.

Se utilizeaza două formule de estimare a RFG: MDRD 4 şi Cockroft – Gault:

- estimarea ratei filtrării glomerulare după formula MDRD 4. (Modification of Diet in Renal Disease). Se calculează RFG utilizând 4 variabile: creatinina serică, vârsta (în ani), sexul şi rasa (albă/afro-americani).

Formula MDRD 4 este următoarea:

RFG (în ml/min/1,73m$^2$) = 186 x (creatinina serică în mmol/l /88.4) -1,154) x vârsta (ani) – 0,203) x 0,742 pentru sexul feminin x 1,21 pentru afro-americani.

Estimarea RFG prin formula MDRD 4 se poate realiza şi prin introducerea datelor în calculatoare on-line. Formula MDRD 4 a fost introdusă în practica medicală şi în protocoalele studiilor clinice, fiind recomandată de K/DOQI - Kidney Disease Outcomes Quality Initiative.

Formula MDRD 4 are dezavantajul că subestimează RFG. În practica clinică această subestimare (RFG mai redusă decât în realitate) conduce la investigaţii suplimentare şi trimiterea la nefrolog, monitorizare, tratament şi costuri excesive.

- estimarea RFG după formula Cockroft-Gault utilizează ca parametrii creatinina serică, vârsta şi greutatea corporală. Ecuaţia Cockroft- Gault este următoarea:

  - RFG (ml/min/1,73m$^2$) =140-vârsta (ani) x greutatea (kg)/72 x creatinina serică (mg/dl).
  - Valoarea se multiplică cu 0,85 dacă pacientul este de sex feminin.

Această formulă se utilizează mai puţin în practică, deoarece acurateţea sa este redusă la pacienţii obezi, cei peste 70 ani, cei cu RFG normală şi la pacienţii cu transplant renal. În general formula Cockroft-Gault supraestimează RFG.

***2. Evaluarea RFG folosind Cystatin C***

Cystatin C este o proteină cu greutate moleculară mică, produsă de toate celulele nucleate, cu o rata de producţie constantă, neinfluentată de dieta, vârstă sau masa musculară a pacientului. Cystatin C îndeplineste criteriile de marker endogen al RFG: este filtrată glomerular liber şi catabolizată la nivelul tubului proximal, dar nu este secretată tubular.

Cystatin C reprezintă un marker valoros în evaluarea funcţiei renale deoarece nivelele plasmatice cresc mai devreme comparativ cu creatinina (cystatina C serică creşte la RFG de 90 ml/min, în timp ce creatinina serică doar la RFG de 70 ml/min). Au fost elaborate ecuaţii bazate pe valoarea cystatin C serice pentru estimarea RFG la pacienţi cu producţie redusă de creatinină şi consecutiv valori ale creatininei serice mai reduse decât în realitate: vărstnici, obezi, pacienţi cu transplant renal sau ciroză hepatică.

Estimarea RFG cu ajutorul Cystatin C nu a intrat în practica nefrologică curentă, fiind folosită doar în scop de cercetare.

***Detectarea proteinuriei*** [11]

Este deosebit de importantă, aceasta fiind un marker important şi fidel al leziunii renale utilizat în practica clinică. Determinarea cantitativă a proteinuriei şi albuminuriei se poate face din urina /24 ore sau dintr-o probă spontană de urină. În aceasta probă raportul nu se face cu durata recoltării probei, ci cu creatinina urinară, respectiv raportul proteine / creatinină sau albumină / creatinină.

Se poate folosi testul bandeletelor reactive tip dipstick. Constatarea unui test pozitiv 1+ sau mai mult într-o probă din urina matinală impune determinarea

raportului proteine/ creatinină urinară, fără însă a fi necesară determinarea proteinuriei într-un eşantion din urina colectată pe 24 ore.

Raportul proteine/creatinina ≥45 mg/mmol indică o proteinurie patologică.

Se recomandă a se efectua o urocultură pentru evidenţierea unei eventuale infecţii a tractului urinar care ar putea fi insoţită de proteinurie. De asemenea, trebuie exclusă o proteinurie ortostatică.

Pacientii cu două sau mai multe teste pozitive pentru proteinurie, spaţiate la una sau două săptămâni, pot fi diagnosticaţi ca având proteinurie persistentă.

Proteinuria cu valori mari (uneori de tip nefrotic) necesita dozarea proteinuriei/24 ore. Testul bandeletei reactive dip-stick nu asigură o determinare precisă în acest sens.

***Determinarea microalbuminuriei***

Albumina urinară se determină cu ajutorul bandeletelor din prima urină de dimineaţă şi se exprimă sub forma unui raport, albumină/creatinina urinară.

Microalbuminuria se consideră a fi un raport albumină/creatinină urinară de [11].

- ≥ 25 mg/mmol la bărbat;
- ≥ 35 mg/mmol la femeie;
- se repetă la 1- 3 luni.

Determinarea cantitativă a albuminuriei se poate face şi prin metode biochimice radioizotopice. În prezent este utilizat Hemocult Urine Albumin System care permite identificarea facilă a albuminuriei în practica clinică. Dozarea microalbuminuriei nu se utilizează la bolnavii cu diabet zaharat dezechilibrat metabolic sau în cursul bolilor intercurente.

## Factori de risc pentru progresia BCR [2, 11, 13]

BCR odată instalată are tendinţa de a progresa, chiar şi în lipsa factorilor care au generat leziunea renală [2]. Adesea factorul generator al leziunii renale persistă (diabetul zaharat, HTA etc) şi acţionează ca factor de progresie a BCR.

Rata de declin a RFG (de progresie a BCR) variază în funcţie de nefropatia de bază şi de numărul şi severitatea factorilor de risc a BCR (**Tabelul 12.4**).

Factorii de iniţiere ai BCR sunt factorii care generează boala şi acţionează la un subiect cu susceptibilitate crescută pentru boala renală.

***Tabelul 12.4:** Factori de risc pentru BCR [13]*

| **Factorii de susceptibilitate** | **cresc riscul de apariţie a leziunii renale** |
|---|---|
| | vârsta > 65 ani,<br>- istoric familial pozitiv (rude de gradul I) de nefropatii, insuficienţă renală, dializă sau transplant renal<br>- reducerea masei renale (nefrectomie, rinichi unic)<br>- antecedente personale de injurie renala acută,<br>- nivel socio- economic precar (sărăcie)<br>- expunere la solvenţi organici, benzină şi derivaţi, siliciu, plumb |
| Factorii de iniţiere | factori care generează direct leziunea renală |
| | Afecţiuni:<br>- diabet zaharat<br>- hipertensiunea arterială<br>- sindrom metabolic<br>- boală aterosclerotică (coronariană, cerebrală sau periferică)<br>- boli sistemice care pot afecta rinichiul (LES, vasculite, poliartrită reumatoidă, spondilită ankilopoetica, mielom multiplu)<br>- infecţii sistemice (virus hepatitic B, C, HIV)<br>- infecţii urinare complicate<br>- litiaza reno-urinară<br>- obstrucţia tractului urinar (obstrucţia colului vezical, hipertrofia benignă/malignă a prostatei, vezică neurologică, derivaţii ale tractului urinar)<br>Medicamente potenţial nefrotoxice administrate o perioadă îndelungată de timp:<br>- inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA)<br>- blocanţi ai receptorilor angiotensinei (sartani)<br>- carbonat de litiu<br>- mesalazină şi alţi derivaţi 5-aminosalicilici<br>- inhibitori de calcineurină (ciclosporină, tacrolimus)<br>- antineoplazice (cisplatin, metotrexat) |
| Factori de progresie | pot accelera declinul RFG: |
| | - proteinurie > 1000 mg/g creatinina urinară<br>- hipertensiunea arterială<br>- control inadecvat al glicemiei (la pacienţii cu diabet zaharat), Hb $A_{1c}$ > 7%<br>- fumat<br>- obezitate<br>- dislipidemie<br>- sexul masculin [2]<br>- anumite genotipuri [2]<br>- inflamaţia<br>- anemia [2] |

Diabetul zaharat, ca factor de risc major pentru BCR poate fi influenţat prin tratament corect pentru a menţine echilibrul metabolic ($HbA_{1C}$ <7%) care previne aparitia complicaţiilor macrovasculare (boala cardiacă ischemică, arteriopatia periferică, boala cerebrovasculară) şi microvasculare (nefropatie, retinopatie

diabetică). Unii factori de risc pentru BCR care generează nefropatia acţionează în timp ca factori de progresie a BCR.

Dintre aceşti factori de risc şi de progresie a BCR unii pot fi evitaţi (sistarea fumatului, evitarea utilizarii de medicamente cu potential nefrotoxic, combaterea obezitatii), iar alţii pot fi influenţati terapeutic prin medicaţie hipotensoare, antiproteinurică, hipolipemiantă, antiaritmică, corecţia anemiei etc. Aceste măsuri de corecţie a factorilor de risc sunt măsuri de protecţie adresate rinichiului (nefroprotecţie), cordului (cardioprotectie) şi creierului (neuroprotecţie).

Factorii de risc pentru BCR (de iniţiere şi de progresie a BCR) pot fi clasificaţi în factori modificabili respectiv nemodificabili **(Tabelul 12.5).**

***Tabelul 12.5:*** *Factori de risc şi de progresie pentru BCR (modificat după Covic)*[2]

| **Factori modificabili** | **Factori nemodificabili** |
|---|---|
| Diabetul zaharat | Genetici |
| HTA | Sexul |
| Obezitatea | Vârsta |
| Anemia | Etnicitatea |
| Inflamaţia | |
| Proteinuria | |
| Dislipidemia | |
| Nivelul socio-economic redus | |
| Hiperhomocisteinemia | |
| Hiperuricemia | |
| Tulburările metabolismului fosfo-calcic | |
| Consumul cronic de AINS | |
| Fumatul | |

### *Factori nemodificabili*

*Factori genetici* determină susceptibilitatea genetică pentru BCR. Nefropatia diabetică, dar şi alte nefropatii pot avea agregare familială, membrii familiei prezentând în general un declin similar al RFG. Au fost incriminate polimorfisme genetice, cel mai studiat fiind al genei enzimei de conversie a angiotensinei.

*Ereditatea.* Există nefropatii ereditare cum sunt boala polichistică renală, boala Alport, boala Fabri etc.

*Sexul masculin* se asociază mai frecvent cu BCR, dar şi cu o rată de progresie a BCR mai rapidă.

*Vârsta înaintată.* Majoritatea pacienţilor cu BCR în stadiul 5 sunt vârstnici. În mod fiziologic după vârsta de 40 de ani se produce un declin fiziologic al RFG cu aproximativ 1ml/an.

***Factori modificabili***

*HTA* reprezintă atât o cauză a BCR, cât şi un factor major de progresie, scăderea RFG fiind cu atât mai mare cu cât HTA este mai severă.

*Proteinuria* este un factor independent de progresie (major) a BCR, potenţial influenţabil prin medicaţie antiproteinurică. Cu cât proteinuria este mai mare şi persistă în evoluţie, cu atât declinul RFG este mai mare.

*Controlul glicemic inadecvat* ($HbA_{1C}$ >7%) conduce la progresia mai rapidă a nefropatiei diabetice atât la pacienţii cu diabet zaharat de tip 1, cât şi la cei cu diabet zaharat de tip 2.

*Dislipidemia* intervine în patogenia glomerulosclerozei şi a fibrozei tubulo-interstiţiale, progresia BCR fiind mai rapidă la pacienţii cu nivele crescute ale colesterolului total, LDL-colesterolului şi apo B-lipoproteinei.

*Obezitatea*. Există o relaţie direct proporţională între IMC şi declinul RFG (cu cât IMC este mai mare cu atât declinul RFG este mai accentuat).

*Fumatul* este un factor de risc tradiţional pentru unele boli cardiovasculare (boala cardiacă ischemică, HTA), pentru neoplasmul bronho-pulmonar, dar şi un factor important de progresie a BCR.

*Statusul social şi economic precar (sărăcia)* favorizează apariţia şi progresia BCR prin adresabilitate redusă la medic, non-complianţa la terapie, etilism etc.

*Anemia* este un factor major de risc pentru BCR dar şi pentru bolile cardiovasculare, care creşte riscul de deces prin evenimente cardiovasculare majore (infarct miocardic, AVC etc).

*Injuria renală acută* (hipovolemie, nefrotoxicitate etc) determină acutizarea BCR şi contribuie la progresia BCR.

## Diagnosticul BCR

***Circumstantele depistării BCR*:**

- anomalii ale examenului de urină: proteinurie, hematurie, leucociturie;
- anomalii ale analizelor din sânge: retenţie azotată, diselectrolitemie, acidoză metabolică etc;
- anomalii ale investigaţiilor imagistice renale;
- leziuni morfopatologice ale rinichilor la biopsia renală.

Diagnosticul BCR implică două etape [8]:

- diagnosticul pozitiv al BCR - clinic, bioumoral, imagistic şi stadializarea BCR;

- identificarea nefropatiei de bază.

Diagnosticul de BCR se formulează dacă un pacient prezintă pe o perioadă mai mare de 3 luni o RFG estimată sub 60ml/min/1,73m$^2$ suparafată corporală sau/şi dacă există markeri de leziune renală (albuminurie/proteinurie, hematurie, anomalii imagistice renale) persistente mai mult de 3 luni [1].

### *Diagnosticul BCR în stadiile 1 – 4*

**Stadiul 1** presupune valori normale ale eRFG (≥90ml/min/1,73m$^2$), tabloul clinic este dominat de simptomele şi semnele clinice ale nefropatiei cronice (glomerulară/ interstiţială/vasculară/ ereditară etc) sau ale bolii sistemice complicate cu afectare renală cronică (diabet zaharat, LES, neoplazie etc)[2]. Din anamneză se pot culege informaţii sugestive pentru nefropatia de bază [9]:

- nefropatie cu Ig A - episoade repetate de hematurie macroscopică precedate de infecţii acute de căi respiratorii superioare;
- glomerulonefrită cronică poststreptococică - episode repetate de edeme palpebrale, HTA la copil sau adolescent, precedate de infecţii în sfera ORL;
- nefropatie de reflux – tânăr cu infecţii urinare recidivante;
- uropatie obstructivă (ex. hipertrofia benignă/malignă a prostatei, stricturi uretrale) – bărbat vârstnic cu tulburări micţionale, retenţie cronică incompletă de urină, infecţii urinare recidivante;
- sindrom Goodpasture - episoade de hemoptizii asociate cu hematurie;
- afecţiune sistemică cu complicaţie renală cunoscută (LES, vasculite, diabet zaharat);
- nefropatii ereditare (polichistoza renală, sindromul Alport etc) – istoric nefrologic pozitiv de boală renală.

In primul rând trebuie identificaţi bolnavii aflaţi în acest stadiu, prin determinarea eRFG şi a examenului de urină, la persoanele cu factori de risc pentru BCR prezentaţi în **Tabelul 12.4**.

Monitorizarea nefrologică este cel puţin anuală, investigatiile minime fiind eRFG şi examenul de urină. Rolul principal în depistarea factorilor de risc, monitorizarea şi combaterea lor îl au medicii de familie, care integrează informaţiile venite de la medicii cu alte specializări implicaţi în îngrijirea bolnavului. În funcţie de contextul clinic şi de boala renală primară, intervenţia specialistului nefrolog poate fi sau nu necesară.

**Stadiul 2** este diagnosticat atunci când markerilor de afectare renală li se asociază reducerea uşoară a eRFG (60-89ml/min/1,73m$^2$ suprafaţa corporală).

Monitorizarea nefrologică este anuală; include cel putin eRFG şi examenul de urină şi este condusă, de regulă, de către medicii de familie. Intervenţia se adresează în principal încetinirii progresiei BCR şi reducerii riscului cardio-vascular.

**Stadiul 3** este caracterizat de reducerea moderată a RFG (eRFG 30-59ml/min/1,73m$^2$). Din punct de vedere clinic, încep să apară manifestări ale deficitului funcţiilor renale şi devine necesară creşterea frecventei (la 3-6 luni) şi extinderea investigatiilor de monitorizare şi a intervenţiei terapeutice (anemie, dezechilibru fosfo-calcic). Responsabilitatea monitorizării şi intervenţiei o au medicul de familie şi specialistul nefrolog. Pacientul trebuie îndrumat la medicul specialist nefrolog.

În **stadiul 4**, funcţia renală este sever alterată (eRFG 15-29 ml/min/1,73m$^2$), iar manifestările clinice determinate de aceasta sunt mai pronunţate. Frecvenţa monitorizării de către medicul nefrolog creşte (la 2 luni), include suplimentar investigarea echilibrului electrolitic şi a echilibrului acido-bazic. Intervenţiile terapeutice se adresează corectării acestor tulburări, dar obiectivul principal este pregătirea şi educaţia pacientului pentru terapia de substituţie a funcţiilor renale.

**Stadinl 5** corespunde decompensării renale (eRFG < 15ml/min/1,73m$^2$). În acest stadiu se iniţiază terapia de substituţie a funcţiilor renale: hemodializa sau dializa peritoneală.

Ulterior la pacienţii aflaţi în TFSR monitorizarea este lunară parametrii urmăriţi fiind diferiţi în funcţie de metoda de TFSR utilizată (hemodializă sau dializă peritoneală).

***Tabelul 12.6.*** *Manifestările clinice ale BCR în funcţie de stadiu* [13]

| Stadiul BCR | eRFG (ml/min/1,73m$^2$) | Manifestări ale BCR |
|---|---|---|
| 1 | ≥ 90 | - manifestări specifice bolii renale primare<br>-HTA mai frecventă comparativ cu pacientii fără BCR |
| 2 | 60-89 | - manifestări specifice bolii renale primare<br>- HTA frecventă |
| 3 | 30-59 | - HTA (de regulă, 50-60%)<br>- scăderea absorbţiei calciului<br>- reducerea excreţiei fosfatului<br>- creşterea PTH<br>- reducerea nivelului 25(OH)D şi/sau 1,25(OH) $_2$D<br>- alterarea metabolismului lipoproteinelor<br>- reducerea spontană a aportului proteic<br>- anemie renală<br>- hipertrofie ventriculară stângă |

| | | |
|---|---|---|
| 4 | 15-29 | Manifestări din stadiul precedent, dar mai pronunţate, plus:<br>- acidoză metabolică<br>- hiperkaliemie<br>- malnutriţie<br>- scăderea libidoului |
| 5 | <15 | Manifestări din stadiul precedent, dar cu severitate sporită, plus:<br>- retenţie hidro-salină determinând aparentă insuficienţă cardiacă<br>- anorexie<br>- vărsături<br>- prurit |

La examenul clinic pledează pentru BCR scăderea progresivă a diurezei până la apariţia oliguriei, reducerea greutăţii corporale, istoric îndelungat de HTA cu afectarea organelor "ţintă" (cord - HVS; retină - retinopatie hipertensivă), paloarea teroasă (semnifică anemie renală)[8, 9].

### *Diagnosticul BCR în stadiul 5 (uremic, terminal)*

Tabloul clinic este dominat de simptome şi semne care se datorează decompensării renale (eRFG < 15ml/min/1,73m$^2$), disfuncţiei unor organe şi sisteme, în contextul sindromului uremic manifest, sever.

Starea generală este profund alterată, iar sindromul clinic uremic este manifest:

- incapacitate de concentrare, iritabilitate, somnolenţa, comă
- astenie fizică, anorexie,
- greaţă, vărsături,
- prurit tegumentar,
- dispnee acidotică (Kűssmaul)
- la examenul clinic se observă paloarea teroasă, hiperhidratare (HTA severă volum dependentă, edeme periferice, edem pulmonar acut), malnutriţie, oligurie/anurie, cu sindrom hemoragipar sever (epistaxis, echimoze, purpură, hemoragie digestivă superioară sau inferioară).

Tabloul clinic al sindromului uremic sistematizat pe aparate şi sisteme.

***Manifestări respiratorii*** [14, 15]

- dispnee acidotică Küsmaul / respiraţie Cheyne-Stokes;
- pneumonita uremică este forma severă a edemului pulmonar acut uremic;
- pleurezie (pleurită) uremică;

- plămânul uremic este un sindrom polimorf, caracterizat radiologic prin opacitate „în fluture" de intensitate subcostală, difuză, cu baza în hil şi infrahilar, iar clinic prin dispnee severă discordantă faţă de sărăcia semnelor clinice decelate la percuţie şi auscultaţie; histologic apar exudate fibrinoide septale sau intraalveolare cu reacţie histio-monocitară caracteristică. Este greu de diferenţiat de plămânul de şoc (cu care se asociază uneori).

***Afectarea cardiovasculară***

Reprezintă cea mai frecventă cauză de deces (40-50%), fiind prezentă la majoritatea pacienţilor cu BCR încă înaintea instalării sindromului uremic [2].

Se manifestă prin:

- HVS (clinic, electrocardiografic, ecografic) prezentă încă din stadiul 3 al BCR la 60-80% dintre pacienţi [9];
- HTA severă; este în 80% din cazuri HTA volum dependentă - prin hiperhidratare şi la 20% dintre pacienţi HTA hiperreninemică [2, 9];
- Boala coronariană ischemică (angina pectorală stabilă/instabilă, infarct miocardic acut, insuficienţa cardiacă, moarte subită) este frecventă la uremici, datorită aterosclerozei „accelerate" prin cumulul de factori de risc cardiovasculari „tradiţionali", dar şi a unora specifici uremiei (disfuncţie endotelială severă, status inflamator cronic, toxemie uremică etc)[2]. Infarctul miocardic acut ocupă locul doi între cauzele cardiovasculare de deces în BCR stadiul 5 după moartea subită[9];
- Pericardita uremică, frecvent cu lichid în cantitate mare, constituie indicaţie de iniţiere de urgenţă a dializei [9];
- Cardiomiopatia uremică are etiologie multifactorială şi conduce frecvent la instalarea insuficienţei cardiace [2];
- Insuficienţa cardiacă prezentă la iniţierea dializei se asociază cu o supravieţuire mai redusă a pacientului dializat;
- Tulburările de ritm şi de conducere se datorează cardiomiopatiei uremice şi anomaliilor electrolitice, cu risc crescut de moarte subită.

Peste jumătate dintre pacienţii dializaţi decedează anual de cauză cardiovasculară.

***Manifestări gastro-intestinale***

Pot domina tabloul clinic şi duc la erori de diagnostic la unii pacienţi. Sunt afectate diferite segmente ale tubului digestiv [14]:

- stomatita uremică se manifestă prin senzaţie de gură uscată, tulburări de masticaţie şi deglutiţie;
- glosita- limba prăjită „de papagal" (limba uremică), gust metalic;
- halena (foetor) uremică (amoniacală) caracteristică;
- hipertrofia glandelor parotide (parotidita uremică);
- gastrita uremică cu anorexie, dureri epigastrice, vărsaturi cu miros amoniacal;
- ulcer peptic datorită creşterii gastrinemiei;
- la unii bolnavi uremici poate apărea hemoragii digestive superioare exteriorizate prin hematemeza şi melenă;
- ileus paralitic cu dureri abdominale, absenţa tranzitului pentru materii fecale şi gaze şi nivele hidroaerice la radiografia abdominală simplă;
- enterocolita uremică se manifestă prin dureri colicative abdominale, meteorism şi scaune diareice abundente cu mucus şi chiar striuri sangvinolente.

***Afectarea hepato-pancreatică***

La pacienţii cu BCR în stadiile 4 sau 5, durerile epigastrice cu iradiere în bară pot evoca o pancreatită cronică uremică.

Infecţia cu virusurile hepatitice B sau C poate determina glomerulonefrită secundară sau leziuni vasculitice (crioglobulinemia mixtă asociată infecţiei cu virusul hepatitic C).

***Manifestări neurologice*** [9]

- encefalopatie uremică: iritabilitate, cefalee, oboseală, insomnii/somnolenţă, dizartrie, asterixis, mioclonii, obnubilare, ulterior comă uremică;
- polineuropatie uremică: afectare simetrică, distală, mixtă (senzitivă şi motorie) mai frecventă la membrele inferioare, care se manifestă prin: parestezii, prurit, dureri accentuate noaptea şi în repaus (sindromul gambelor neliniştite), hiperreflectivitate, contracturi musculare, sughiţ, paralizie;
- mononevrită (nerv median): sindrom de tunel carpian;
- miopatie periferică.

***Tulburări psihice:***

- stare de euforie nemotivată după iniţierea dializei
- depresie, anxietate, agresivitate, demenţă, psihoză.

***Manifestări hematologice*** [8, 9]

- anemie normocromă, normocitară prin deficit de sinteză a eritropoetinei; apare din stadiul 3 al BCR şi se accentuează progresiv cu reducerea RFG; nu se ameliorează după iniţierea hemodializei; este mai puţin severă la pacienţii trataţi prin dializă peritoneală.

  Consecinţele anemiei la pacienţii cu BCR:
  - reducerea transportului de oxigen la ţesuturi,
  - scăderea hemoglobinei este compensată prin cresterea debitului cardiac, cu afectare cardiacă progresivă şi creşterea riscului cardiovascular;
  - reducerea calităţii vieţii prin astenia fizică, scăderea capacităţii de efort fizic, reducerea funcţiilor cognitive;
  - risc crescut de deces.
- leucocitoză moderată;
- sindrom hemoragipar prin defecte calitative ale trombocitelor cauzate de toxinele uremice; se manifestă prin hemoragii cutanate (purpură, echimoze) sau/şi mucoase (epistaxis, hemoragie digestivă superioară), mai rar pericardită hemoragică sau hemoragii intracerebrale.

***Modificările metabolismului mineral (fosfo-calcic)*** [8, 9]

Termenul de osteodistrofie renală (osteita fibroasă, osteomalacia şi boala osoasă adinamică) se foloseşte pentru definirea patologiei osoase din BCR.

Simptomatologia este dominată de dureri osoase difuze continue, la care se asociază slăbiciune musculară proximală (dificultate la urcarea treptelor sau la ridicarea din poziţie şezândă), deformări osoase, fracturi pe os patologic, întârziere în creştere, dacă BCR se instalează din copilărie (nanism renal).

***Consecinţele metabolice ale uremiei*** [8, 9]

- metabolismul glucidic:
  - insulinemie bazală crescută cu tendinţă la hipoglicemie;
  - scăderea toleranţei la glucoză şi hiperglicemii spontane prin rezistenţa crescută a ţesuturilor la acţiunea insulinei;
- metabolismul lipidic - hiperlipoproteinemie (apolipoproteina apo-B cu conţinut crescut de trigliceride); dislipidemia constituie un factor de progresie a BCR, lipidele în exces accentuând leziunile glomerulare şi tubulare;

- metabolism protidic: malnutriţia protein-calorică la pacienţii uremici se datorează stării de catabolism cronic (sinteză proteică hepatică redusă şi catabolizare crescută a proteinelor musculare) şi restricţiei proteice din predializă (dieta hipoproteică 0,6-0,8 g proteine/Kgcorp/zi);
- dureri osoase, gută, codrocalcinoză, osteodistrofie, osteomalacie (carenţială, aluminică), amiloidoza beta 2-microglobulinică;
- hipotermie.

***Afectare oculară*** [8]

Hiperparatiroidismul secundar poate determina:

- sindrom de ochi roşii: congestie conjunctivală, scăderea secreţiei lacrimale;
- calcificări pericorneene;
- tumori maronii ale orbitei (extrem de rare).

HTA determină modificări ale polului posterior al globului ocular, evidenţiate la examenul de fund de ochi (angioscleroză retiniană sau retinopatie hipertensivă).

***Modificări în sfera ORL*** [8]

- hipoosmie (dispare la 3 luni de la iniţierea dializei);
- hipoacuzie neurosenzorială.

***Modificări endocrinologice*** [9]

- hiperparatiroidism secundar;
- tulburări gonadice:
  - amenoree, infertilitate
  - disfuncţie sexuală, impotenţă
- pierderea libidoului, aspermie
- hiperinsulinism, glucagon crescut
- disfuncţii tiroidiene.

***Modificări dermatologice*** [8]

- xerozis (uscăciunea tegumentelor);
- paloare tegumentară cu tentă murdară (pseudoadisoniană), care semnifică anemie renală;
- hiperpigmentare brună (creşte hormonul melanotrop);
- prurit cu leziuni de grataj (hiperparatiroidism secundar);
- chiciura uremică;

- erupţii diverse
- semnul Terry (coloraţie maronie a extremităţii distale a unghiei).

***Afectarea sistemului imunitar în uremie*** [8, 9]

- deficit imunitar (celular şi umoral)
- risc crescut de infecţii bacteriene, virale.

## Explorarea paraclinică în BCR

***Explorarea biochimică***

Examenele din sânge relevă:

- uree, creatinină şi acid uric crescute,
- anemie normocromă, normocitară constant
- număr de trombocite normal sau usor scazut, dar cu alterarea funcţiilor trombocitare (capacitate redusă de agregare plachetară şi de aderare a plachetelor la peretele vascular);
- timp de sângerare prelungit
- factorii de coagulare şi de fibrinoliză au valori normale
- antitrombina III creşte
- leucocitoză moderată
- VSH şi proteina C reactivă crescute (reflectă statusul inflamator cronic)
- fibrinogen crescut
- hiperglicemie / hipoglicemie (la pacienţii cu diabet zaharat dezechilibrat)
- eventual dislipidemie (hipercolesterolemie şi/sau hipertrigliceridemie)
- tulburări electrolitice:
  - hipo/hipernatremie
  - hiperpotasemie
  - hipocalcemie
  - hiperfosfatemie,
- creşterea iPTH -ului
- hipoalbuminemie (reflectă malnutriţia protein-calorică)
- rezerva alcalină scăzută (acidoză metabolică).

La pacienţii cu BCR stadiul 5 este obligatorie (dacă nu s-a efectuat anterior) determinarea prezenţei în sânge a virusurilor hepatitice B (antigen Hb S şi anticorpi anti VHB), C (anticorpi anti VHC) şi a virusului imunodeficienţei umane (anticorpi anti HIV)[13].

Examenul sumar de urină este sărac şi necaracteristic pentru nefropatia de bază care a generat BCR în stadiul 5:

- izostenurie/subizostenurie
- proteinurie non-nefrotică (proteinuria nefrotică la pacientul cu BCRT poate fi cauzată de: diabetul zaharat, amiloidoză renală, glomerulonefrita mezangiocapilară sau glomeruloscleroza segmentară şi focală)
- sediment urinar – leucociturie,cilindrurie;
- ± calculi.

***Explorarea imagistică în BCR***

Ecografia renală este explorarea imagistică neinvazivă, accesibilă, repetabilă şi fără riscuri pentru pacient. Ecografia evidenţiază de obicei rinichi subdimensionaţi, cu indice parenchimatos redus şi ştergerea diferenţierii între corticală şi medulară.

Explorările imagistice cu substanţă de contrast (tomografie computerizată, urografie) sunt contraindicate datorită nefrotoxicităţii şi accentuării declinului RFG.

Există şi nefropatii care ajung în stadiul 5 de BCR, iar dimensiunile rinichilor sunt normale sau chiar crescute: nefropatia diabetică, amiloidoza, nefropatia lupică, mielomul multiplu, polichistoza renală [8].

## Tratamentul BCR

***Obiective*** [2, 8]**:**

- încetinirea ratei de progresie a BCR;
- profilaxia / terapia complicaţiilor;
- educaţia şi pregătirea pacientului pentru terapia de substituţie a funcţiilor renale (hemodializă, dializă peritoneală sau transplant renal).

***Mijloace terapeutice***

- conservatoare:
  - măsuri igieno-dietetice specifice: dieta adecvată stadiului BCR;

- tratamentul diverselor complicaţii ale BCR:
  - corectarea anemiei,
  - controlul valorilor TA,
  - tratamentul tulburărilor metabolismului mineral (fosfo-calcic).

• terapia de substituţie temporară a funcţiilor renale:

- hemodializa temporară - BCR stadiul 4 în situaţia unei acutizări de cauză extrarenală sau renală (intervenţii chirurgicale, insuficienţă cardiacă refractară, hiperpotasemie severă etc) care aduce pacientul în stadiul 5 şi nu răspunde la mijloace terapeutice conservatoare (corecţia anemiei, reechilibrare volemică etc.);

• terapia de substituţie permanentă a funcţiilor renale (hemodializă/dializă peritoneală / transplant renal).

***Tratamentul conservator al BCR în stadiile 3 – 4 (predializă)***

Conduita terapeutică în BCR în predializă cuprinde:

1) Măsuri igieno-dietetice specifice
2) Controlul TA
3) Corecţia anemiei
4) Corecţia tulburărilor metabolismului fosfocalcic
5) Tratamentul dislipidemiei
6) Corecţia factorilor agravanţi ai BCR
7) Corecţia acidozei metabolice (la RA <20 mEq/l)
8) Tratament antiviral (în cazul asocierii infecţiei cu virus hepatitic B sau C)
9) Educaţia şi pregătirea pacientului pentru dializă.

***1) Dieta*** [2, 15]***:***

- aport caloric ≈ 35cal/Kg corp/zi, mai redus la obezi şi la vârstnici (aproximativ 32 cal/kgcorp/zi);
- aport hidric: diureza + 500 ml/zi
- hipoproteică (0,6-0,8 g/kgcorp/zi) (în stadiile 3-4 de BCR)
- hiposodată (2-3 g/zi) la pacienţii hipertensivi sau cu insuficienţă cardiacă
- aport de K normal la o diureză > 1000ml şi eRFG > 10mlmin,
- săracă în fosfaţi anorganici
- hipolipidică

***2) Controlul TA***

HTA poate fi cauza sau complicaţia BCR. Controlul inadecvat al TA determină un declin mai rapid al RFG şi un risc crescut de evenimente cardiovasculare [14]. Obiectivul terapiei antihipertensive este obţinerea unor valori ţintă ale tensiunii arteriale („TA ţintă") conform JNC 7 [7]:

- HTA cu proteinurie <1g/zi are „TA ţintă" sub 130/85 mmHg;
- HTA cu proteinurie >1g/zi are „TA ţintă" sub 120/75 mmHg;
- HTA la pacientul cu diabet zaharat are „TA ţintă" sub 120/75 mmHg.

Obţinerea valorilor TA „ţintă" este de multe ori greu de realizat la pacientul cu BCR, chiar cu asocieri terapeutice din peste 3 clase de medicamente antihipertensive în doze mari [2].

Dintre clasele de medicamente antihipertensive de primă intenţie sunt un inhibitor de enzimă de conversie a angiotensinei (IECA) sau un blocant de receptor de angiotensină (ARB) în special la pacienţii cu proteinurie [16].

IECA şi ARB asigură nefroprotecţie prin:

- reducerea TA sistemice şi a hipertensiunii intraglomerulare;
- reducerea microalbuminuriei /proteinuriei;
- încetinirea ratei de progresie a BCR (de scădere a RFG).

Blocantele sistemului renină – angiotensină – aldosteron (SRA) sunt eficiente în special în nefropatiile proteinurice (proteinuria reziduală - factor de risc independent pentru progresia BCR). Blocada dual a SRA (IECA + ARB) este utilă la pacientul cu nefropatie diabetică sau nefropatie non-diabetică cu HTA necontrolată.

Limitele utilizării IECA şi ARB:

- agravarea disfuncţiei renale în caz de hipovolemie, stenoză bilaterală de arteră renală, boală polichistică renală, AINS, sepsis. Dacă la iniţierea tratamentului cu IECA sau ARB, creatinină serică este sub 3 mg%, iar după 2 luni de tratament cu IECA / ARB creatinina serică creşte cu mai mult de 30% se stopează administrarea de IECA/ARB.
- hiperpotasemie (cu risc de aritmii ventriculare)
- tuse rebelă (IECA).

Diureticele potenţează efectul IECA/ARB şi scad riscul de hiperpotasemie al acestora. De obicei se folosesc diuretice de ansă – furosemid / torasemid la o creatinină serică peste 2 mg%.

Blocante de calciu non dihidropiridinice (verapamil /diltiazem) scad TA şi asigură nefroprotecţie prin efectul antiproteinuric (sunt indicate în special la pacienţii cu diabet zaharat).

Beta-blocante sunt indicate la o frecvenţă cardiacă > 84b/min şi TA necontrolată cu IECA + diuretic + blocant de calciu. Se folosesc doze mici de metoprolol.

Terapia cu un alfa-beta blocant (carvedilol) scade proteinuria, nu modifică profilul lipidic şi nu influenţează toleranţa la glucoză.

***3) Corectarea anemiei*** [17]**:**

**Indicaţii de terapie**: pacienţii cu eRFG <60ml/min/1,73m$^2$ şi Hb sub 11g/dl

**Obiective:**

- Hb ţintă între 11 şi 12g/dl
- feritina serică între 200 şi 500 ng/ml
- indicele de saturare a transferinei (SAT) între 20 şi 50%

***Strategia tratamentului anemiei în predializă***

Iniţierea terapiei la pacienţii cu:

- Hb <11 g/dl sau
- feritina serică <200 ng/ml şi indice de saturaţie a transferinei sub 20%

- ***preparate de fier*** - 200 mg fier elemental/zi la adult, administrat oral (3 prize sau o singura priză nocturnă, pe stomacul gol) dacă:
  - feritina serică < 100 ng/ml (deficit absolut de fier)
  - sau feritina serică >100 ng/ml şi SAT < 20% (deficit funcţional de fier)
  - după iniţierea terapiei cu fier se monitorizează Hb lunar şi feritina serică la 3 luni
  - doza de fier elemental se ajustează în funcţie de feritina serică după cum urmează:
    - Feritina serică > 500 ng/ml (supraîncărcare cu fier) se stopează terapia marţială
    - Feritina serică 400- 500 ng/ml se reduce doza la jumătate
    - Feritina serică 200- 400 ng/ml se menţine neschimbată doza
    - Feritina serică sub 200 ng/ml se trece la administrare de preparate de fier-sucroză intravenos (Venofer) 100 mg /2 săptămâni, timp de 10 săptămâni (1000 mg).

Dacă se obţin valori între limite normale ale parametrilor metabolismului fierului (feritina serică între 200 şi 500 ng/ml şi SAT 20 -50%), dar cu Hb sub 11 g/dl se iniţieză terapia cu agenţi stimulatori ai eritropoiezei (ASE).

☐ ***agenţi stimulatori ai eritropoiezei (eritropoietină umană recombinată)***

Epoetinum beta subcutanat x 3/săpt cu doza iniţială de:

- 100UI/Kgcorp/săptămână dacă Hb > 7 g/dl
- 150UI/Kgcorp/săptămână dacă Hb < 7 g/dl
- până când Hb ajunge la 11 – 12g/dl, apoi
- doze mai reduse, de întreţinere (50-75 UI/kgcorp subcutanat x1/săptămână) cu monitorizarea Hb lunar.

☐ ***acid folic 5mg/zi***

☐ ***vitamina $B_{12}$ 100 µg/săptămână..***

***4) Corectarea tulburărilor metabolismului fosfocalcic (mineral)*** [15,18]

***Obiective:***

Fosfatemie: 2,7-4,6 mg/dl (RFG > 15 ml/min)

3,5-5,5 mg/dl (RFG < 15 ml/min)

Calcemie: 9,2-9,6 mg/dl

Calciu ionizat: 4,6-5,4 mg/dl

Produs Ca x P < 55 $mg^2/dl^2$

iPTH: 40-110 pg/ml (RFG = 15-60 ml/min)

150-300 pg/ml (RFG < 15 ml/min)

***Mijloace terapeutice***

- **reducerea fosfatemiei:**

*- restricţia dietetică de fosfaţi*

*- chelatori intestinali de fosfaţi*

*- dializă adecvată (în stadiul 5 al BCR)*

- ***creşterea calcemiei şi supresia sintezei şi secreţiei de PTH:***

*- săruri de calciu (ex. $CaCO_3$); acţionează şi ca şi chelatori de fosfaţi*

*- analogi de vitamina D (ex. calcitriol, alfacalcidol)*

- ***supresia directă a sintezei şi secreţiei de PTH:***

*- calcimimetice*

***Restricţia dietetică de fosfaţi (800 -1000 mg/zi)*** se aplică când RFG scade sub 30-40 ml/min, iar valorile fosfatemiei şi /sau iPTH sunt crescute peste valorile ţintă corespunzătoare stadiului BCR. Alimentele cu continut crescut de fosfaţi sunt: carnea (mai ales de viţel, vânat, viscere, pate), peşte (hering, sardina, macrou, scrumbie, scoici, creveţi, pasta de peşte), produse lactate (lapte praf, lapte condensat, brânza cedar, iaurt, îngheţată), cereale (musli), pâine integrală, tarâţe,

produse de soia, nuci, alune, seminţe, ciocolata, băuturi răcoritoare acidulate de tip Coca Cola, Pepsi Cola, bere.

Sunt de preferat alimentele cu un raport între conţinutul în fosfor (mg)/conţinut în proteine (g) sub 12, sunt acceptabile cele cu raport fosfor/proteine 13-17 şi trebuie evitate alimentele cu acest raport peste 17. Câteva exemple de alimente cu raport fosfor/proteine sub 17 sunt: piept de pui, curcan, ton, şuncă, ouă, cremvurşti, brânza de vaci, orez, fulgi de porumb, citrice, afine, căpşuni, pepene verde.

***Chelatorii intestinali de fosfaţi*** se folosesc pentru tratamentul de lungă durată al hiperfosfatemiei necontrolate prin dietă.

*Sărurile de calciu* sunt chelatorii de fosfaţi de elecţie, iar doza totală de calciu elemental nu trebuie să depăşească 1,5 g/zi. Se utilizează: carbonat de calciu (Dicarbocalm) 3-6 g/zi sau acetat de calciu 3-6 g/zi. Depăsirea dozei de 6 g/zi este grevată de riscul de hipercalcemie şi apariţia de calcificări vasculare, în special la pacienţii care urmează simultan tratament cu derivaţi de vitamină D.

*Sărurile de aluminiu* deşi au eficacitate ridicată, datorită riscului de intoxicaţie cu aluminiu se administrează doar în cură scurtă (4 săptămâni) în doză de 2-3 g/zi, în caz de hiperfosfatemie >7 mg/dl, necontrolabilă prin alte metode.

*Chelatori de fosfaţi fără calciu sau aluminiu* au fost introduşi în terapie pentru a evita riscurile intoxicaţiei cu aluminiu şi calcificărilor vasculare şi tisulare.

Sevelamer hidroclorid (poli-alilamin-hidroclorid) este o răşină (polimer cationic) non-absorbabilă cu greutate moleculară mare, care are capacitate de legare a fosforului intestinal aproximativ echivalentă cu cea a carbonatului de calciu, însă incidenţa hipercalcemiei şi a calcificărilor vasculare semnificativ mai mică. Are avantajul suplimentar de a reduce colesterolul şi LDL colesterolul plasmatic.

Sevelamer (preparatul Renagel cp de 400 mg şi 800 mg) se recomandă selectiv pacienţilor cu calcificări metastatice sau cu episoade frecvente de hipercalcemie. Doza uzuală este de 800 -1600 mg x 3 /zi, administrat imediat înaintea meselor, fără a depăşi 8000 mg/zi.

***Suplimente de calciu*** sunt indicate dacă există hipocalcemie .(nivelul corectat al Ca seric< 8,4 mg/dl) şi apar simptome, iar iPTH este crescut peste valorile ţintă recomandate pentru stadiul BCR. Se pot folosi sărurile de calciu prezentate mai sus (carbonatul de calciu sau acetatul de calciu), dar trebuie administrate între mese.

***Analogii de vitamina D***

Administrarea vitaminei D active (calcitriol) sau a analogilor săi este o metodă esenţială pentru corectarea hipocalcemiei şi reducerea nivelului plasmatic al PTH. Sunt indicaţii pentru:

- substituţia deficitului de vitamină D (profilaxia hiperparatiroidismului secundar), când iPTH creşte peste valorile ţintă recomandate pentru stadiul BCR şi există concentraţii scăzute de vitamina $D_3$;
- supresia farmacologică a hiperfuncţiei glandelor paratiroide (terapia hiperparatiroidismului secundar).

Preparate:

- Calcitriol - doza de iniţiere:
  - BCR stadii 3-5 (predializă) 0,125-0,25 μg/zi
  - la pacienţii hemodializaţi 1-3 μg la şedinţa de hemodializă
- Alfacalcidolum (Alfa $D_3$) cp de 0,25 μg şi 0,5 μg - doza de iniţiere:
  - BCR stadiile 3-5 (predializă) 0,25-0,5 μg/zi seara
  - BCR stadiu 5 (dializă) 0,25 μg/zi de 3 ori /săptămână la şedinţa de hemodializă.

Se ajustează ulterior doza în funcţie de iPTH. Efecte secundare: hiperfosfatemie şi hipercalcemie.

-Paricalcitol. Este un analog "non-hipercalcemic" al vitaminei D, cu efect mai redus asupra absorbţiei intestinale a calciului comparativ cu calcitriolul şi risc mai scăzut de hipercalcemie. Preparatul Zemplar (cp de 1 μg, 2 μg, 4 μg şi soluţie injectabilă de 5μg/ml) se administrează în cazuri selecţionate de hiperparatiroidism sever (iPTH crescut peste limita corespunzătoare stadiului BCR), dacă administrarea de calcitriol sau alfacalcidol a produs hipercalcemie (>10,2 mg/dl) şi/sau hiperfosfatemie (>5,5 mg/dl).

***Calcimimetice***

Cinacalcet (preparatul Mimpara) inhibă sinteza şi secreţia PTH şi poate preveni dezvoltarea hiperplaziei glandei paratiroide. Prezintă risc de hipocalcemie.

***5) Statinele*** contribuie la nefroprotecţie prin efectul hipolipemiant şi efectele pleiotrope (antiproliferative, antifibrotice, antiinflamatorii, imunomodulatorii) fiind indicate la pacienţii cu BCR stadiu 1 - 4 şi LDL colesterol peste 100mg/dl[2].

***6) Corecţia factorilor agravanţi ai BCR*** [9,19,20]**:**

- reechilibrare hidroelectrolitică în stările de deshidratare (vărsături, diaree, febră etc);

- eradicarea infecţiei tractului urinar cu antibiotice conform antibiogramei;
- înlăturarea obstrucţiei de tract urinar (litiază reno-urinară obstructivă, hipertrofia prostatei etc);
- compensarea cordului la pacienţii în insuficienţă cardiacă;
- evitarea administrării de medicamente nefrotoxice (aminoglicozide, antiinflamatorii nesteroidiene sau steroidiene etc);

***7) Corecţia acidozei metabolice***

Este indicată daca RA<20mEq/l

Preparate:

- carbonat de calciu 6 – 12g/zi
- bicarbonat de sodiu 10 – 15g/zi - per os
- bicarbonat de sodiu 14‰ – iv după formula:

bicarbonat necesar (mmol) = (Gx60%)x(16mmol/l – conc. $HCO_3$ actuală)

unde 100ml soluţie 14‰ = 16,8mmol bicarbonat

***8) Tratament antiviral***

Este indicat dacă se asociază hepatita virală.

In hepatita cronică cu virus B se administrează:

- lamivudină (zeffix) 100mg/zi
- interferon

In hepatita cronică cu virus C

- interferon.

***9) Pregătirea pacientului pentru dializă:***

- consiliere psihologică;
- educaţia pacientului cu BCR;
- evitarea puncţionarii venelor membrelor superioare la pacienţii la care avem în vedere efectuarea fistulei arteriovenoase pentru iniţierea hemodializei;
- efectuarea fistulei arteriovenoase la eRFG între 20 şi 25 ml/min/1,73 $m^2$.

## *Bibliografie*


1. **National Kidney Foundation**. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39(2)(suppl 1):S1-S266.
2. **Covic A. Covic M, Gusbeth -Tatomir P, Segall L.** Boala cronică de rinichi în *Manual de nefrologie*. Editura Polirom Iaşi 2007; 279-331.
3. **Schiller A, Constantinescu O, Mihăiescu A, Olariu N.** Boala cronică de rinichi şi inhibitorii de HMG CoA reductază (statinele). *Nefrologia* 2008, vol 12, nr. 32; 111-116.
4. **Coresh J, Astor BC, Greene T, et all.** Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutritional Examination Survey. *Am J Kidney Dis*.2003;41:1-12.
5. **Coresh J, Byrd Holt D, Astor BC, et all**. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among US adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16(1): 180-8.
6. **Gilbertson DT, Liu J, Xue JL, et all.** Projecting the number of patients with end stage renal disease in the United States to the year 2015. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16:3736-41.
7. **Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et all**. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Presure. *Hypertension* 2003;42(6):1206-52.
8. **Ciocâlteu A, Rădulescu D, David C şi colab**. Insuficienţa renală cronică în *Tratat de Nefrologie (sub redacţia Ciocâlteu Alexandru)*. Editura Naţional 2006: 593-642.
9. **Ciocâlteu A, Rădulescu Daniela.** Insuficienţa renală cronică în *Medicină internă volumul IV. Bolile aparatului renal (sub redacţia Gherasim L)*. Editura Medicală Bucureşti 2003: 491-632.
10. **Ursea N.** Insuficienţa renală cronică în *Tratat de Nefrologie, vol. I.* Editura Fundaţia Română a Rinichiului. 2006: 1057-1418.
11. **Gluhovschi Gh**. Boala cronică de rinichi în *Actualităţi în Nefrologie*. Editura Mirton Timişoara 2009: 211-236.
12. **Moţa E.** Explorarea nefro-urinară în *Semiologie nefrologică*. Editura Medicală Universitară Craiova 2005: 33-133.
13. **Covic A, Mircescu M, Gluhovschi Gh şi colab.** *Ghiduri de practică medicală: Boala cronică de rinichi.* Bucureşti 2007.
14. **Ursea N.** Insuficienţa renală cronică în *Esenţialul în Nefrologie* Editura Fundaţia Română a Rinichiului. 2000: 197-226.
15. **Brenner B, Stivelman JC, Fishbane S, Nissenson A.** Erythropoietin Therapy in Renal Disease and Renal Failure in *Brenner and Rector's The kidney* vol 2. Editura Saunders 2008: 1884-1903.
16. **Steddon S, Ashman N, Chesser A, Cunningham J.** Chronic kidney disease in *Oxford Handbook of Nephrology and Hypertension*. Oxford University Press 2006: 141-198.
17. **Mircescu M, Gherman Căprioară Mirela, Covic A şi colab.** *Ghiduri de practică medicală: Anemia secundară bolii cronice de rinichi.* Editura INFOMedica 2005: 1-26.
18. **Mircescu M, Gherman Căprioară Mirela, Covic A şi colab.** *Ghiduri de practică medicală: Hiperparatiroidismul secundar bolii cronice de rinichi.* Editura INFOMedica Bucureşti 2005: 1-83.
19. **Reilly RF, Parazella MA.** Chronic Kidney desease in *Nephrology in 30 days*. Ed. Mc Graw-Hill 2005: 215-274.
20. **Greenberg A** şi colab. Chronic Kidney disease and its therapy in *Primer on Kidney duseases*, 5th Edition. Ed Saunders 2008: 421-542

# CAPITOLUL 13 - TERAPII DE SUBSTITUŢIE A FUNCŢIILOR RENALE

*EUGEN MOŢA, CRISTINA MARIANA VĂDUVA*

## Hemodializa

### *Date generale*

Hemodializa este o metodă de tratament a bolii cronice de rinichi care constă în schimbul de apă şi solviţi între sângele bolnavului şi o soluţie cu o compoziţie în electroliţi analogă celei a plasmei normale (soluţie de dializă sau dializant), printr-o membrană semipermeabilă.[1] **(Figura 13.1)** Porii membranei semipermeabile permit moleculelor de apă şi solviţilor cu greutate moleculară mică să treacă din sânge în soluţia de dializă dar solviţii cu greutate moleculară mare cum ar fi proteinele şi elementele figurate ale sângelui sunt reţinute în sânge.[2] În timpul dializei sângele curge de-a lungul unei feţe a membranei semipermeabile (sintetică sau semisintetică), în timp ce pe cealaltă parte a membranei se deplasează în contracurent, soluţia cristaloidă (lichidul de dializă).[3]

Obiectivele tratamentului prin dializă sunt:

- Controlul nivelurilor serice ale unui număr limitat de substanţe
- Menţinerea balanţei hidrice şi electrolitice
- Corectarea acidozei metabolice

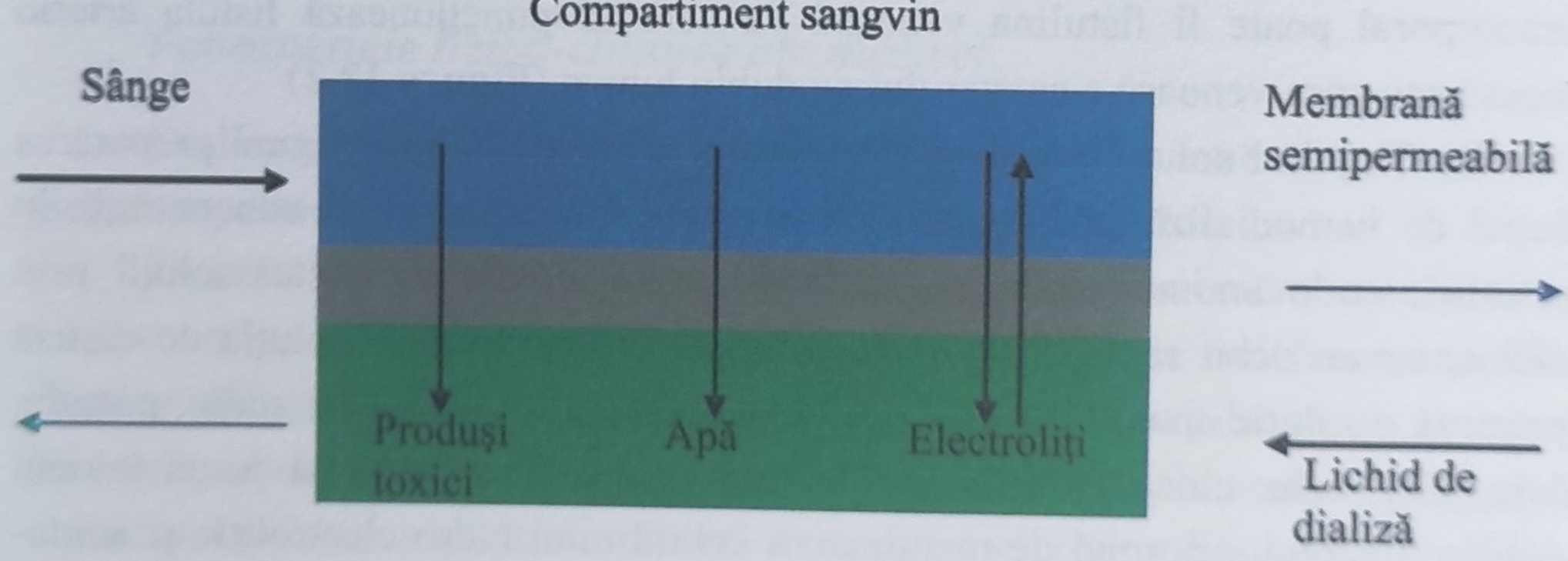


***Fig.13.1** Reprezentare schematică a principiului derulării hemodializei – adaptată după Oxford Text Book - second edition, vol 3*[2]

Hemodializa se realizează cu ajutorul *aparatului de dializă*. Rinichiul artificial este dializorul care realizează epurarea sângelui, aflat într-un circuit

extracorporal, de substanţe toxice dializabile, de origine endogenă sau exogenă realizându-se totodată o corectare a tulburărilor hidro-electrolitice şi acido-bazice prezente le pacientul cu boala cronică de rinchi.[4]

***Elementele sistemului de hemodializă sunt:***

Circuitul sanguin extracorporal – asigură circulaţia sângelui de la bolnav la dializor şi de la acesta înapoi la bolnav, cu un debit de 200-400 ml/min. Elementele acestui circuit sunt următoarele:

a) Calea de abord vascular, reprezentată de fistulina arterială cu care se puncţionează fistula arterio - venoasă sau de ansa arterială a cateterului cu dublu lumen prin care sângele pătrunde în circuitul extracorporal.

b) Linia arterială este un tub din material plastic prin care sângele circulă de la calea de abord vascular la dializor. Este numită linie arterială pentru că îndeplineşte funcţia unei artere artificiale, care alimentează cu sânge rinichiul artificial (dializorul).

c) Dializorul (rinichiul artificial) este dispozitivul în care se produce dializa, prin schimburile de solviţi şi apă între sânge şi soluţia de dializă, prin porii membranei semipermeabile a dializorului.

d) Linia venoasă este un tub din material plastic prin care sângele după ce a trecut prin dializor este returnat bolnavului. Se numeşte linie venoasă pentru că îndeplineşte funcţia unei vene artificiale, care drenează sângele din dializor şi îl returnează pacientului prin fistulina venoasă.

e) Calea de abord vascular pentru returnarea sângelui din circuitul extracorporal poate fi fistulina venoasă cu care se puncţionează fistula arterio venoasă sau ansa venoasă a cateterului cu dublu lumen.(**Figura 13.2**)

B) Circuitul soluţiei de dializă. Aparatul de hemodializă asigură prepararea soluţiei de hemodializă (dializantul) cu o anumită compoziţie şi concentraţie în electroliţi, cu o anumită temperatură, precum şi circulaţia acestei soluţii prin dializor, cu un debit reglabil (aproximativ 500-500 ml/min).[4] Soluţia de dializă reprezintă o soluţie apoasă care conţine principalii electroliţi serici: sodiu, potasiu, calciu, magneziu, clor, bicarbonat astfel încât riniciul artificial să poată înlocui funcţiile rinichiului normal de menţinere a echilibrului hidro-electrolitic şi acido-bazic.[9]

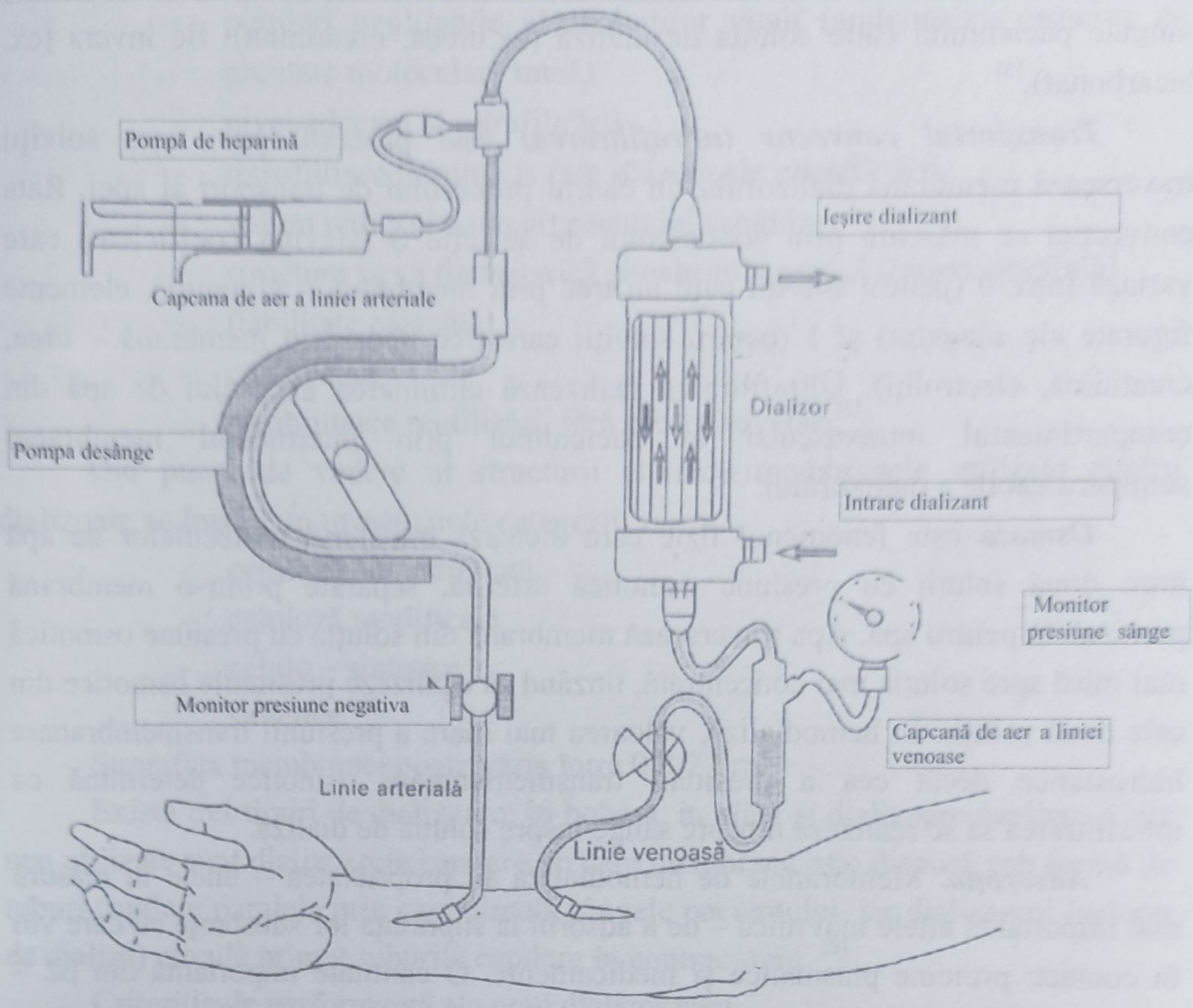


***Figura 13.2** Schema circuitului sangvin în hemodializă - adaptată după N Ursea – Rinichiul artificial, 1997* [9]

## Fenomenele fizico-chimice ale dializei.

Dializa reprezintă totalitatea schimburilor care au loc între sânge şi soluția de dializă, separate prin membrana semipermeabilă a dializorului.

Direcţia în care solviţii şi apa sunt transferate prin porii membranei între cele două soluţii şi volumul acestor schimburi sunt generate de trei fenomene fizico-chimice: difuziunea, ultrafiltrarea şi osmoza. La acestea se adaugă un al patrulea fenomen, adsorbţia unor substanţe la nivelul membranei dializorului. [4] Difuziunea – procesul cel mai important – constă în trecerea solviţilor din compartimentul cu concentraţie mai mare în cel cu concentraţie mai mică. Rata difuziunii este direct proporţională cu: gradientul de concentraţie de-a lungul membranei, suprafaţa membranei şi coeficientul de transfer de masă. La nivelul membranei dializorului solviţii pot trece, în funcţie de direcţia gradientului lor de concentraţie fie din

sângele pacientului către soluţia de dializă (ex.ureea, creatinina), fie invers (ex. bicarbonat).[5]

***Transportul convectiv (ultrafiltrarea)*** este procesul prin care solviţii traversează membrana dializorului în cadrul procesului de transport al apei. Rata convecţiei se măsoară prin coeficientul de selecţie S (sieving coefficient) care variază între 0 (pentru solviţii care nu trec prin membrană – albumină, elemente figurate ale sângelui) şi 1 (pentru solviţii care trec liber prin membrană – uree, creatinină, electroliţi). Ultrafiltrarea realizează eliminarea excesului de apă din compartimentul intravascular al pacientului prin intermediul membranei semipermeabile a dializorului. [5]

***Osmoza*** este fenomenul fizic care dictează transferul moleculelor de apă între două soluţii cu presiune osmotică diferită, separate printr-o membrană permeabilă pentru apă. Apa traversează membrana din soluţia cu presiune osmotică mai mică spre soluţia mai concentrată, tinzând să egalizeze presiunile osmotice din cele două soluţii. În hemodializă, valoarea mai mare a presiunii transmembranare hidrostatice decât cea a presiunii transmembranare osmotice determină ca ultrafiltrarea să se realizeze dinspre sânge înspre soluţia de dializă.

***Adsorbţia.*** Membranele de hemodializă au proprietatea – unele în măsură mai importantă altele mai mică – de a adsorbi la suprafaţa lor substanţe cu care vin în contact: proteine plasmatice şi medicamente. O cantitate importantă din β2 – microglobulina epurată prin dializorul cu membrană din poliacrilonitril nu este eliminată prin difuziune sau convecţie, ci este adsorbită de membrană.

Heparina este adsorbită de membrana dializorului, împiedicând astfel coagularea sângelui în acest dispozitiv. Aceasta este raţiunea pentru care circuitul de hemodializă se destinde înainte de începerea şedinţei de hemodializă cu soluţie fiziologică heparinată.

Alte medicamente administrate în timpul şedinţei de hemodializă se injectează pe linia venoasă pentru a nu fi adsorbite de membrana dializorului şi pentru a ajunge în doza dorită în sistemul vascular al pacientului.[4]

***Dializorul*** este dispozitivul cu ajutorul căruia se efectuează hemodializa şi el e este denumit rinichiul artificial. Dializorul are trei componente funcţionale: - membrana semipermeabilă

- compartimentul sanguin
- compartimentul soluţiei de dializă [4]

Un dializor ideal trebuie să întrunească anumite caracteristici:

- clearance crescut pentru toxinele uremice cu greutate moleculară mică şi medie

- pierderi neglijabile ale solviţilor vitali (aminoacizi, proteine cu greutate moleculară mică)
- nivel adecvat al ultrafiltrării
- retrofiltrare minimă la rate scăzute ale ultrafiltrării
- volum redus al compartimentului sanguin
- structura sa să fie netoxică şi netrombogenică (biocompatibilă)
- fiabilitate crescută
- cost scăzut
- posibilitatea reutilizării fără efecte adverse.[5]

Din punct de vedere al structurii chimice membranele utilizate pentru dializoare se înscriu în următoarele categorii:

- celuloză nemodificată
- celuloză modificată
- celulo – sintetice
- sintetice [4]

Suprafaţa membranei poate varia între 0,8-2,1m$^2$

Există trei tipuri de dializoare: în bobină, în plăci şi dializoare capilare. Cele mai utilizate sunt dializoarele capilare, în care membrana este dispusă sub formă de tuburi capilare paralele prin care circulă sângele pacientului, iar dializantul (soluţia de dializă) circulă printre tuburile capilare în contracurent. [5]

Criteriile de performanţă ale unui dializor sunt:

- Eficacitatea dializorului;
- Ultrafiltrarea;
- Volumul de sânge şi complianţa;
- Rezistenţa la fluxul sangvin şi al dializantului;
- Pierderea de sânge în dializor;
- Biocompatibilitatea;

In funcţie de valoarea coeficientului de ultrafiltrare (KUf) dializoarele pot fi:

- cu permeabilitate scăzută KUf < 2,0 ml/oră mmHg
- cu permeabilitate moderată KUf între 4-6 ml/oră mmHg
- cu permeabilitate înaltă KUf > 8,0 ml/oră mmHg.

***Soluţia pentru hemodializă*** sau dializantul reprezintă o componentă de bază a procesului de hemodializă deoarece oferă mediul de schimb pentru sângele uremic, prin intermediul membranei semipermeabile a dializorului, în procesul de epurare extrarenală. Dializantul este o soluţie apoasă de electroliţi, obţinută prin dizolvarea în apă a unor săruri: clorură de sodiu, clorură de potasiu, clorură de magneziu şi bicarbonat sau acetat de sodiu.

Apa pentru hemodializă trebuie să respecte standardele din ghidurile europene pentru cea mai bună practică în hemodializă, care recomandă folosirea a două calităţi de apă:

- apă pură – care să răspundă condiţiilor minime de calitate pentru hemodializă convenţională
- apă ultrapură – pentru hemodializă cu dializoare high – flux, hemofiltrarea on line şi hemodiafiltrarea on-line (alte metode de epurare extrarenală). Pentru a obţine apă care să corespundă standardelor stabilite pentru hemodializă se pot folosi următoarele metode:
- dedurizarea – previne instalarea unei serii de tulburări, cunoscute sub numele de **sindromul apei dure** caracterizat prin dureri abdominale, greaţă, vărsături, slăbiciune musculară, eritem cutanat, hipertensiune arterială sau hipotensiune arterială.
- demineralizarea – pentru care se utilizează două paturi de răşini schimbătoare de ioni: o răşină cationică, care reţine cationii din apă şi o răşină anionică, care fixează anionii din apă.[4]
- osmoza inversă – metoda cea mai bună de purificare a apei pentru hemodializă şi acum utilizată. Se numeşte osmoză inversă, întrucât apa, datorită presiunii hidrostatice, se deplasează împotriva gradientului osmotic. Instalaţiile de osmoză inversă sunt alcătuite din filtre aflate în recipiente sub presiune; membrana filtrelor este confecţionată din acetat de celuloză, poliamidă sau polisulfonă.[6]

Soluţia pentru hemodializă este o soluţie apoasă non-sterilă, fără componente organice (exceptând acetatul şi glucoza), cu o compoziţie electrolitică asemănătoare cu cea a lichidului extracelular normal. Iniţial, pe lângă Na, K, Ca, Mg, pentru corectarea acidozei era folosit ca bază tampon acetatul care ulterior, datorită unor serii de avantaje atât pe termen scurt cât şi pe termen lung, a fost înlocuit cu bicarbonat. Pentru a împiedica precipitarea, sărurile de calciu şi magneziu nu vor fi adăugate soluţiei de bicarbonat, în consecinţă dializa cu bicarbonat presupune realizarea dializantului din două soluţii concentrate: una conţinând bicarbonat (componenta ″ bazică″) şi una conţinând calciu, magneziu şi, pentru a preveni precipitarea, acetat (componenta ″acidă″).[1]

Soluţia de dializă prin amestecul dintre o soluţie concentrată conţinând acetat cu apă tratatată în proporţie de 1: 34. În cazul soluţiei concentrate cu bicarbonat proporţia este de 1: 27,6.

### *Abordul vascular*

Este esenţial pentru realizarea unei hemodialize eficiente. În funcţie de durata de funcţionare, căile de abord vascular sunt:

- temporară (ore, săptămâni) – inserţia percutană a unu cateter cu dublu lumen într-o venă de calibru mare (femurală, subclavie, jugulară internă). Acesta se poate folosi şi ca mijloc de abord vascular pe termen îndelungat, prin utilizarea cateterelor tunelizate şi a dispozitivelor venoase cu cameră implantată.
- permanentă – (luni, ani) – realizate prin anastomoza subcutanată dintre o arteră a unei extremităţi şi o venă învecinată (fistulă arterio-venoasă). Fistulele arterio-venoase se pot realiza:

a) la antebraţ - între artera radială şi vena cefalică în treimea medie sau superioară a antebraţului.

- între artera ulnară şi vena bazilică

b) la braţ – între artera brahială şi vena cefalică sau bazilică

c) la mână - în tabachera anatomică

- pe marginea cubitală a articulaţiei pumnului

d) la gambă – între artera tibială posterioară şi vena safenă internă

e) la coapsă – între artera femurală şi vena femurală

f) la gât – între artera tiroidiană superioară şi vena jugulară externă.

Complicaţiile tardive ale fistulei arterio-venoase sunt:

- anevrismul la nivelul anastomozei;
- stază venoasă prelungită, cu insuficienţă venoasă, edem local sau regional;
- sindromul de furt sangvin arterial, cu ischemie periferică, beneficiază de corectarea chirurgicală a anastomozei;
- anevrismul venei arterializate apare după infectarea fistulei prin manevră incorectă la puncţionare sau în condiţiile în care fistula este frecvent puncţionată pe o suprafaţă mică;
- insuficienţa cardiacă congestivă se poate instala dacă fistula arterio-venoasă are un debit care depăşeşte 20% din debitul cardiac (debitul sanguin al fistulei arterio-venoase este de aproximativ 600 ml/min);
- infecţia fistulei – flebita - cu punct de plecare locurile de puncţionare se datorează tehnicilor septice de puncţionare.

g) tromboza tardivă se poate produce datorită hipotensiunii arteriale prelungite, tromboflebitei fistulei, hematomului compresiv, stenoză prin hiperplazie miointimala nivelul anastomozei, corectarea anemiei renale cu doze mari de eritropoietină cu hemoglobină de peste 13 g/dl

Pentru realizarea unei fistule arterio-venoase subcutane, uşor puncţionabile se practică superficializări vasculare ce constau în transpunerea subcutană a unei vene sau a unei artere situate profund.

În situaţia în care, prin utilizarea repetată a căilor de acces vascular pentru hemodializă, se ajunge la epuizarea teritoriilor periferice, se recurge la grefe vasculare.

1. Autografa – cel mai frecvent se face din vena safenă internă, mai rar din safenă externă.

2. Allografa – se recoltează de la un donator viu sau de la cadavru.

3. Heterografele bovine – se foloseşte artera carotidă bovină care se supune unui procedeu complex de prelucrare.

4. Protezele vasculare artificiale (sintetice) – confecţionate din Dacron sau din politetrafloretilen (Gore-Tex).

### *Anticoagularea circuitului extracorporal*

Pentru evitarea coagulării în circuitul extracorporal, tratamentul anticoagulant este obligatoriu.[6] Cel mai utilizat mijloc de asigurare a anticoagulării circuitului extracorporal este heparina sodică. Heparinizarea generală are două variante:

- continuă – după "destinderea" dializorului cu 5000 UI introduse în soluţie fiziologică şi folosirea unui bolus iniţial de 1500 -3000 UI, se foloseşte pompa de heparină încărcată cu 2 ml (10 000UI) heparină şi 18 ml soluţie fiziologică (soluţia rezultată conţine 500 UI heparină/ml).
- discontinuă –"destinderea" dializorului cu 5000 UI introduse în soluţie fiziologică şi folosirea unui bolus iniţial de 1500 -5000 UI, se administrează heparină - din oră în oră 0,5 ml – 2500 U.I. (doze mari), 0,3 ml - 1500 U.I.(doze medii), 0,1 ml – 500 U.I. (doze mici) până în ultima jumătate de oră a dializei.[6]

Metode speciale de anticoagulare:

- heparinare minimă - doză de încărcare 750 UI apoi heparinare continuă până la sfârşitul şedinţei

- hemodializă "fără heparină" - pentru umplerea circuitului sangvin se utilizează 3000 ml soluţie fiziologică conţinând 3000 UI heparină/ 1000 ml care este recirculată şi apoi îndepărtată. Şedinţa se efectuează cu un debit sangvin (la pompa de sânge)mare (250-300 ml/min), "spălând" dializorul cu 250 ml soluţie fiziologică la intervale de 30 de minute.
- heparinele cu greutate moleculară mică - au anumite avantaje faţă de heparina convenţională

- 1. risc mai mic de sângerare
- 2. profil farmacodinamic mai bun (permite administrarea în doză unică)
- 3. nu interferă cu trombocitele
- 4. efecte mai reduse asupra metabolismului lipidic. Doza este de 70-100 UI antiXa/kg pentru enoxaparină şi pentru reviparină.[1]

***Tehnica propriu-zisă***

1.Conectarea bolnavului la aparatul de dializă:

- pensarea liniei arteriale (linia fiind conectată prin perfuzor la punga cu soluţie fiziologică).
- puncţionarea extremităţii arteriale a fistulei arterio-venoase, cu clamparea tubului canulei (fistulinei arteriale)
- heparinizare.
- conectarea tubului canulei arteriale sau a ansei arteriale a cateterului venos central la capătul arterial al liniei arteriale.
- ridicarea (succesiv şi lent) penselor de pe fistulinei arteriale şi de pe linia arterială.
- umplerea circuitului extracorporal cu sânge prin pornirea pompei de sânge; pompa de sânge se opreşte când sângele ajunge în circuitul venos.
- pensarea liniei venoase.
- puncţionarea extremităţii venoase a fistulei arterio-venoase, cu clamparea tubului canulei.
- conectarea fistulinei venoase sau a ansei venoase a cateterului venos central la capătul venos al liniei sangvine.
- ridicarea (succesiv şi lent) penselor de pe tubul fistulinei venoase şi de pe linia venoasă.
- pornirea pompei de heparină şi reglarea debitului acesteia.

- rotirea dializorului cu 180°, astfel ca extremitatea arterială a circuitului sangvin să fie plasată superior.

2. Începerea şedinţei de hemodializă:

- pornirea pompei de sânge şi creşterea progresivă a debitului până la valoarea dorită.
- fixarea valorilor de alarmare pentru: presiunea din segmentele arterial şi venos ale circuitului sangvin, presiunea transmembranară
- fixarea parametrilor tratamentului, în funcţie de prescripţie:
- durata tratamentului;
- temperatura dializantului;
- concentraţia dorită a soluţiei de dializă ($Na^+$, bicarbonat)
- debitul sanguin;
- debitul dializantului;
- debitul ultraafiltrării;

3. Continuarea şedinţei de hemodializă – urmărirea bolnavului – şedința de hemodializă continuă sub supravegherea asistentei medicale. Monitorizarea bolnavului include măsurarea tensiunii arteriale la conectare apoi din oră în oră, evaluarea coagulării (Lee-White sau timpul de tromboplastină activată) şi a unor parametri biochimici plasmatici (ionogramă, ph, bicarbonat, uree) în funcţie de situaţia clinică a pacientului. În acelaşi timp este urmărită funcţionarea monitorului de hemodializă pe care se afişează parametrii dializei.

4. Încheierea şedinţei de hemodializă:

- oprirea pompei de sânge.
- pensarea capătului arterial al liniei sangvine şi a tubului fistulinei arteriale.
- se extrage fistulina arterială şi se practică hemostază locală blândă şi prelungită.
- se conectează capătul arterial al liniei arteriale de sânge prin intermediul unui perfuzor la punga cu soluţie fiziologică heparinată.
- se reporneşte pompa de sânge şi se menţine în funcţiune până ce soluţia fiziologică atinge segmentul venos al liniei sangvine ("restituirea" sângelui din circuitul extracorporal).
- pensarea capătului venos al liniei sangvine şi tubului fistulinei venoase (după ce pompa de sânge a fost oprită).

- se decuplează capătul venos al liniei venoase de sânge, se extrage fistulina din fistulă arterio-venoasă şi se practică hemostază(sau se clampează şi buşonează capetele cateterului). Pansamentul se menţine 10 -12 ore.
- bolnavul este cântărit, i se măsoară presiunea arterială şi pulsul în clino- şi ortostatism.[6]

### *Indicaţiile hemodializei*

1.Injuria renală acută (IRA)
2.Boala cronica de rinichi (BCR) stadiul final (st. 5)
3. Intoxicaţii acute cu substanţe endo- şi exogene dializabile
4.Dezechilibre grave hidro-electrolitice şi acido-bazice
5. Insuficienţă cardiacă congestivă ireductibilă
6.Schizofrenie
7.Psoriazis [6]

I. Indicaţii de dializă în IRA:

1.Hiperpotasemie severă >6,5mEq/l

2. Acidoză: ph sangvin< 7,2; rezervă alcalină<15 mEq/l; bicarbonat seric< 10mEq/l

3. Alcaloză metabolică severă: rezervă alcalină > 40mEq/l, rezistente la tratamentul conservator.

4. Uree > 150 mg/dl

5. Creatinină > 10 mg/

6. Edem pulmonar

7. Encefalopatie uremică

8. Pericardită uremică

9. Sindrom hemoragipar[1]

Contraindicaţiile hemodializei în IRA

1.Stare de şoc

2. Alergie la heparină

3. Diateză hemoragică

4. Bolnav cu peritonită septică difuză şi tulburarea funcţiilor cerebrale, cardiace sau pulmonare

5. Bolnav în vârstă de peste 60 ani cu perturbarea a trei funcţii vitale

6. Bolnav cu perturbarea a patru funcţii vitale

7. Bolnav ventilat pentru insuficienţă respiratorie [1]

Indicaţii diferenţiate ale tratamentului substitutiv în IRA

Hemodializa:

- IRA cu hipercatabolism

- IRA care necesită clearance rapid al solviţilor (hiperkaliemie simptomatică, hipernatremie)

- Intoxicaţii cu toxice dializabile

-Eşec al hemofiltrării şi al dializei peritoneale

b) Hemofiltrarea:

- IRA cu instabilitate hemodinamică

- IRA care impune ultrafiltrare zilnică (necesar terapeutic mare de lichide, în contextul oligoanuriei)

- IRA care necesită dializă urgentă, în condiţiile în care nu sunt disponibile nici hemodializa nici dializa peritoneală

- IRA la purtătorii de stimulator cardiac

c) Dializa peritoneală:

- Imposibilitatea accesului vascular

- Contraindicaţii ale terapiei anticoagulante

- IRA cu instabilitate hemodinamică

- La pacienţii care necesită un clearance redus (risc de sindrom de dezechilibru de dializă)

- IRA care necesită dializă urgentă în condiţiile în care nu există echipament pentru hemodializă şi hemofiltrare [6]

II. Boala cronică de rinichi:

Indicaţiile iniţierii hemodializei în BCR stadiul final (st 5) – eRFG < 15 ml/min/1,73m$^2$

- Creatinină sangvină > 10 mg/dl

- Pericardită

- Encefalopatie uremică

- Edem pulmonar acut sau hiperhidratare care nu răspund la tratamentul conservator

- HTA necontrolabilă

- Diateză hemoragică datorată uremiei

- Greaţă, vărsături, anorexie persistente

- Psihoze acute

- Malnutriţie [5]

Contraindicaţiile hemodializei în BCR stadiul final

relative – Vârstă înaintată (peste 75 ani);

- Coexistenţa bolilor cu deficienţe funcţionale severe (insuficienţă cardiacă cu disfuncţie sistolică severă, insuficienţă hepatică, insuficienţă respiratorie);

- Capital vascular deficitar;

b) absolute – BCR asociată cu cancer cu metastaze sau cu prognostic de supravieţuire mai mic de un an;

- Boli psihice majore;

- Alergie la heparină;

III. Hemodializa în intoxicaţii

Posibilitatea de a elimina o substanţă toxică din sânge prin hemodializă depinde de trei factori:

- mărimea moleculei substanţei toxice: cu cât molecula are dimensiuni mai mici cu atât va difuza mai uşor prin membrana de dializă.

- solubilitatea substanţei în apă: substanţele hidrosolubile dializează iar substanţele liposolubile nu pot dializa în soluţia standard de hemodializă.

- legarea substanţei toxice de proteinele plasmatice şi tisulare scade posibilitatea de a fi eliminată prin hemodializă.[4]

### *Evaluarea eficienței tratamentului prin hemodializă*

• Parametri clinici – stare generală bună, apetit bun, oscilaţii ale excesului ponderal de maxim 1-3 kg (2% din masa corporală), presiune arterială normală, parametri nutriţionali în limite normale, absenţa tulburărilor neurologice.

• Parametri paraclinici

- uree predializă între 90– 120 mg/dl
- bicarbonat seric 22,
- creatinina serică predializă între 10-15 mg/dl
- serinemie > 4 g/dl
- calciu cuprins între 4,3 – 4,7 mEq/L
- fosfaţi între 5.6 mg/dL
- produsul fosfo-calcic sub 55

• Alţi parametri – Kt/V - clearance-ul ureei prin dializor (K) realizat în intervalul de timp (t) de regulă durata unei şedinţe de dializă, raportat la volumul de distribuţie al ureei(V). Hemodializa este adecvată dacă Kt/V este cuprins între 1,2-1,4

- URR – indicele de reducere al ureei în cursul şedinţei de hemodializă cu valori optime între 58-70 %.

- nPCR –catabolismul proteinelor endogene normalizat – valori recomandate la bolnavii dializaţi -1,1 g/Kg corp/zi cu limite cuprinse între 0,8-1,4.[6]

***Hemodializa inadecvată***

Manifestările clinice pe baza cărora se poate afirma că hemodializa este inadecvată sunt:

a)semne clinice - anorexie, greaţă, vărsături

- astenie, stare clinică necorespunzătoare
- polineuropatie
- pericardită
- ascită
- câştig ponderal scăzut între hemodialize
- pierdere progresivă în greutatea corporală
- hiperhidratare hipertensiune arterială
- diaree

b) semne de laborator - URR < 65%

- Kt/V < 1.2
- albumină serică sub 4g/dl
- uree sercă predializă < 50 mg/dl
- creatinină serică prehemodializă < 5 mg/dl
- anemie persistentă, cu Ht < 30% sub tratament cu eritropietină [5]

***Complicațiile hemodializei***

A) Complicaţiile cardio-vasculare sunt cele mai frecvente tulburări pe care le pot prezenta bolnavii în timpul hemodializei.

1.Hipotensiunea arterială se poate instala:

a) la începerea hemodializei dacă umplerea circuitului extracorporal cu sânge se face rapid cu debit mare al pompei de sânge.

b) în timpul dializei în mai multe situaţii:

- ultrafiltrarea excesivă care provoacă hipovolemie şi consecutiv hipotensiune arterială.
- temperatura crescută a dializantului diminuă reacţia fiziologică vasoconstrictoare de corectare a tendinţei la hipotensiune provocată de hipovolemie.
- consumul abundent de aliment imediat înaintea sau în timpul hemodializei poate produce hipotensiune arterială prin redistribuirea sângelui în teritoriul splahnic.
- concentraţia scăzută a sodiului în dializant sub nivelul concentraţiei sodiului plasmatic poate declanşa hipotensiune arterială.

- polineuropatie diabetică şi/sau cea uremică prin interesarea sistemului autonom de reglare a presiunii arteriale pot provoca sau agrava tendința la hipotensiune arterială din timpul hemodializei.

- diminuarea debitului cardiac prin tulburări de ritm sau de conducere, infarct miocardic, tamponadă pericardică.

- administrarea excesivă de medicamente antihipertensive înainte sau în timpul hemodializei.

- stări septice.

- hipovolemie prin hemoragie intracorporală – cel mai adesea la nivelul tubului digestiv, sau pierderea de sânge în circuitul extracorporal prin dezinserția liniei venoase din fistulina venoasă.

2. Hipertensiunea arterială

a) înainte de dializă

- retenția hidrosalină mare interdialitică
- HTA permanentă necontrolată prin tratamentul administrat

b) în timpul hemodializei – la pacienții hipertensivi creşterea valorilor tensiunii arteriale se datorează scăderii concentrației sangvine a medicamentelor antihipertensive datorită prin dializă generând un efect de rebound.

- reactivitate vasculară crescută a bolnavului cu HTA
- concentrația crescută a sodiului în dializant poate determina creşterea valorilor tensiunii arteriale mai ales la bolnavii cu HTA.
- dializantul cu osmolaritate foarte mică provocată de funcționarea defectuoasă a aparatului de hemodializă ce poate induce hipervolemie, cu HTA, prin efect osmotic.

3. Tulburări de conducere şi/sau ritm cardiac – îmbracă manifestări variate: tahicardie sinusală, bradicardie sinusală, boala sinusului atrial, extrasistole atriale, nodale sau ventriculare, fibrilație atrială paroxistică, flutter atrial,fibrilație ventriculară, blocuri cu localizări şi grade diferite, stop cardiac. Cauze posibile:

- boala coronariană ischemică cronică
- cardiomiopatia uremică
- dezechilibre hidro-electrolitice şi acido-bazice datorate bolii cronice de rinichi sau greşeli în tehnica hemodializei
- efecte secundare ale unor medicamente: digitalice, diuretice, betablocante etc.

4. Angină pectorală, infarct miocardic – substratul acestora constituindu-l ateroscleroza coronariană. Factorii patogenici ce se pot asocia în timpul hemodializei sunt:

- scăderea debitului coronarian în caz de hipovolemie, hipotensiune arterială, tulburări de ritm/conducere.
- creşterea travaliului cardiac în cazul unui puseu de HTA.
- agravarea anemiei prin pierdere de sânge.
- embolii pulmonare de la nivelul fistulei arterio-venoase.[4]

5. Embolia gazoasă – este o complicaţie extrem de rară, dar potenţial fatală, fiind determinată de greşeli flagrante de tehnică a hemodializei.[3]

6. Hemopericardul. Pericardita este o complicaţie care apare destul de frecvent la pacienţii cu BCR, inclusiv la cei trataţi prin hemodialize iterative. Pentru prevenirea instalării hemopericardului în timpul hemodializei, la bolnavii cu pericardită, este esenţială diagnosticarea acesteia înainte de începerea hemodializei şi evitarea astfel, a medicaţiei anticoagulante în timpul şedinţei de hemodializă (hemodializă fără heparină).

B) Complicaţii neurologice

1. Sindromul de dezechilibru osmotic se caracterizează prin apariţia, de obicei în a doua jumătate a hemodializei, a următoarelor simptome: cefalee, greaţă, vărsături, tulburări vizuale, crampe musculare. Sunt implicaţi următorii factori: hiponatremia, acidoza metabolică severă.

2.Encefalopatia hipertensivă. Creşteri paroxistice ale TA în timpul hemodializei pot provoca instalarea encefalopatiei hipertensive care se manifestă prin prin cefalee, vărsături, tulburări vizuale, agitaţie, convulsii.

3. Hemoragia cerebrală. Arterioscleroza cerebrală, hipertensiunea arterială şi medicaţia anticoagulantă administrată în timpul hemodializei favorizează instalarea hemoragiei cerebrale. Hemoragiile datorate HTA sunt localizate intracerebral şi se produc prin ruperea unei artere sau arteriole cu perete modificat prin degenerescenţă fibrinoidă şi microanevrisme în cazul HTA malignă sau a unui angiom cerebral la pacienţii cu boală renală polichistică.

4. Crampele musculare. Creşterea excitabilităţii neuro-musculare în timpul hemodializei poate să apară secundar tulburărilor hidro-electrolitice determinate de: dializant cu concentraţie scăzută de sodiu, hipovolemie prin ultrafiltrare excesivă sau/şi hipoperfuziei musculare datorate hipotensiunii arteriale.

C) Tulburări provocate de bioincompatibilitatea materialelor utilizate în hemodializă.

I. Coagularea sângelui în circuitul extracorporal – se practică heparinarea circuitului.

II. Reacţii imunologice:

a) Reacție imunitară bazală cu două consecințe:

α) reacţii inflamatorii

β) sinteza şi eliberarea de proteine de fază acută: proteină C reactivă (CRP), amiloid seric A (SAA), alfa-2-macroglobulina, alfa-1-glicoproteina acidă (oromucoidul), haptoglobina, ceruloplasmina, feritina, alfa-1-antitripsina, lipoproteina a (Lp(a)), inhibitorul-1- al activatorului plasminogenului.

b) Modificarea răspunsului imun

Manifestări clinice datorate bioincompatibilităţii materialelor de hemodializă.

Manifestări intradialitice:

Sindromul de primă utilizare a dializorului se manifestă imediat ce sângele din circuitul extracorporal pătrunde în sistemul circulator al pacientului. Acesta acuză jenă precordială şi interscapulară, senzaţie de sufocare, anxietate. Tulburările se atenuează rapid şi dispar fără tratament, după 15-30 minute.

Hipoxemia din cursul dializei – scăderea $PO_2$ cu 5-30 mmHg, nu este simptomatică.

Consecinţele pe termen lung ale bioincompatibilităţii materialelor de hemodializă.

Creşterea catabolismului proteic – efectul asupra malnutriţiei şi asupra ratei de supravieţuire al pacientului dializat sunt discutabile.

Susceptibilitatea la infecţii – nu este unanim acceptată

Ateroscleroza accelerată – are drept cauze activarea complementului şi stresul oxidativ produs de hemodializă.

Reducerea funcţiei renale reziduale

Amiloidoza – modificările imunologice provocate de membranele care activează complementul, duc la creşterea sintezei de $\beta_2$ – microglobulină, prin polimerizarea acesteia rezultând amiloid care se depune în oase, tendoane şi articulaţii provocând boala osteoarticulară amiloidică a pacientului dializat.

III. Manifestări anafilactoide care sunt reacţii de hipersensibilizare faţă de unele componente ale materialelor circuitului extracorporal. Manifestările clinice sunt variate: prurit, erupţie urticariană, lăcrimare, rinoree, strănut, edem Quinke, crize de astm bronşic.[4]

D) Infecţii virale. Markerii virali ai hepatitei B şi C sunt mult mai frecvenţi la pacienţii hemodializaţi decât la populaţia generală, datorită tratamentelor injectabile, transfuziilor. Frecvent hepatita virală acută are o evoluţie anictерică, subclinică. Frecvenţa infecţiei HIV la dializaţi este comparabilă cu cea din populaţia generală.[5]

E) Incidente, accidente şi complicaţii provocate de erori în tehnica hemodializei

I. Erori în compoziţia soluţiei de hemodializă

1. Hipoosmolaritatea accentuată a dializantului determină hipotonie plasmatică, hipervolemie, hemoliză acută, edem cerebral.

2. Hiperosmolaritatea soluţiei de hemodializă se manifestă prin semne de hipernatremie: hipertensiune arterială, cefalee, sete intensă, greaţă, vărsături, comă.

II. Dializant preparat din apă sau soluţie concentrată cu impurităţi

Sindromul de apă dură datorat hipercalcemiei şi hipermagneziemiei se manifestă prin: greaţă, vărsături, astenie musculară, hiperemie, modificări ale tensiunii arteriale.

Hemoliza acută – substanţele folosite la dezinfecţia aparatului de hemodializă, dacă nu s-a efectuat corect ciclul de dezinfecţie/spălare al aparatului, pot provova hemoliză acută în timpul dializei.

Methemoglobinemia – provocată de nitriţii din apă.

Acidoza – funcţionarea necorespunzătoare a instalaţiilor de demineralizare a apei pot produce apă cu pH scăzut, acid ce pot provova pacientului acidoză în diferite grade.

Febră – datorată pirogenilor din apa sau soluţia concentrată pentru hemodializă.

III. Temperatura inadecvată a dializantului  Aparatul de hemodializă trebuie să asigure încălzirea soluţiei de dializă la 37°C. Dacă temperatura dializantului este prea scăzută bolnavul are senzaţie de frig şi poate prezenta frisoane. Dacă temperatura soluţiei de dializă este prea mare se poate produce hemoliză.

IV. Tulburări datorate heparinării inadecvate. Dacă această tehnică nu este corect aplicată pot să apară fie coagularea sângelui în dializor şi liniile de dializă, circuitul extracorporal, fie sângerări ale bolnavului.

F. Incidente şi accidente provocate de accesul vascular.

1.Hemoragii

a) La bolnavii care au cateter venos central, sângerarea pericateter, în timpul hemodializei, are semnifică prezenţa unui obstacol la returnarea sângelui din

circuitul extracorporal în ramura venoasă a cateterului, datorat cel mai adesea unei tromboze parțiale a acestuia, sau poziționării incorecte a cateterului

b) La pacienții cu fistulă arterio-venoasă

α) Sângerările pe lângă acul de puncție apar, de cele mai multe ori, datorită puncționării incorecte a fistulei.

β) Hematomul la locul de puncționare a fistulei se poate produce în două circumstanțe:

- hemostază defectuoasă după extragerea acului de puncție, la terminarea hemodializei.
- puncție defectuoasă, cu străpungerea sau perforarea fistulei arteriovenoase.

2. Tromboza

a) Tromboza cateterului venos central se instalează de obicei în perioada dintre hemodialize.

b) Tromboza fistulei arterio-venoase poate fi produsă de un hematom compresiv, de flebita fistulei sau de hipotensiunea arterială.[4]

G) Alte complicații apărute la pacienții hemodializați cronic sunt: polichistoza renală dobândită, demența de dializă etc.[5]

## *Nutriția pacientului hemodializat*

Asigurarea unei nutriții corespunzătoare este deosebit de importantă pentru obținerea unor rezultate bune în terapia prin hemodializă la pacienții cu IRA și BCR stadiul final.

Aprecierea stării de nutriție trebuie să se facă periodic, cu ajutorul testelor de apreciere globală subiectivă. În cazul înregistrării unui scor de malnutriție trebuie luate de urgență măsuri de corectare, deoarece malnutriția este unul din cei mai importanți factori de risc de mortalitate a pacienților dializați.[4]

Necesarul nutrițional al pacienților hemodializați cronic:

- Necesarul energetic – 35 kcal/kgcorp/zi; bolnavii cu semne de malnutriție necesită un aport mai mare; la obezi aportul trebuie redus sub 35 kcal/kgcorp/zi (aprox 32 kcal/kgcorp/zi).
- Necesarul de proteine: 1,2 g/kg/zi din care cel puțin jumătate să fie de valoare biologică mare (carne, ouă, pește).
- Aportul de lipide trebuie să asigure 30-40% din necesarul de calorii cu o rație de acizi grași polinesaturați/saturați de 1.
- Aportul de hidrocarbonați – 5 g/kgc/zi
- Aportul de lichide = diureză + 500 ml pentru a acoperi pierderile insensibile.

Aportul de sodiu variază în funcţie de starea clinică a pacientului; reducerea aportului de sodiu este necesară este necesară la oligurici, hipertensivi, pacienţi cu insuficienţă cardiacă, bolnavi cu retenţie lichidiană mare interdialitică.

Aportul de potasiu: 800-1000 mg/zi

Aportul de fosfaţi: 600-1200 mg/zi

Aportul de calciu: 1000-2000 mg/zi

Aportul de fier: 100 mg/zi.

Aportul de vitamine: vitamina $B_1$ (tiamină) – 1,5 mg/zi; riboflavină - 1,8 mg/zi; acid pantotenic – 5 mg/zi; vitamina $B_6$ – 3 mg/zi; vitamina $B_{12}$ – 3 mg/zi; vitamina C – 60 mg/zi; acid folic – 1 mg/zi; vitamina E – 15 UI/zi.[5]

## Alte metode de epurare extrarenală extracorporală

### *Hemofiltrarea*

Hemofiltrarea este o metodă de epurare extrarenală, care presupune circulaţia extracorporală, cu ajutorul căreia sângele pacientului este trecut printr-un hemofiltru a cărui membrană are capacitate mare de ultrafiltrare.

Cantitatea de ultrafiltrat obţinută este înlocuită cu o cantitate de soluție electrolitică necesară menţinerii echilibrului hidro-electrolitic şi acido-bazic. În funcţie de locul din circuitul extracorporal în care este introdusă soluția de substituţie se descriu două tipuri de hemofiltrare: cu prediluţie şi cu postdiluţie.

Hemofiltrarea cu prediluţie – soluţia de substituţie este introdusă în circuitul extracorporal în amonte de hemofiltru. Se evită astfel hemoconcentraţia excesivă în hemofiltru şi riscul coagulării sângelui. Hemofilrtarea cu postdiluţie – soluția de substituţie este introdusă în circuitul extracorporal în aval de hemofiltru, există risc major de coagulare dar hemofiltrarea este mai eficace. În practică este folosită mai frecvent hemofiltrarea cu prediluţie.

Tehnici particulare de hemofiltrare

a) Ultrafiltrarea secvenţială – este o ultrafiltrare efectuată la începutul, pe parcursul sau la sfârşitul dializei. Şedinţa de hemodializă se prelungeşte cu timpul aplicării ultrafiltrării secvenţiale timp în care sângele nu vine în contact cu soluția de dializă.

b) Hemofiltrarea intermitentă – presupune fie numai hemofiltrare sau procedură alternativă cu hemodializa. Se extrag 25-30 l pe şedinţă cu 1-3 şedinţe pe săptămână.

c) Hemofiltrarea continuă – arterio-venoasă în care circulaţia extracorporală este menţinută de presiunea sangvină a pacientului.

d) Hemodializa arterio-venoasă continuă – similară cu hemofiltrarea arterio-venoasă continuă dar sunt folosite membrane cu permeabilitate scăzută, o pompă de sânge şi una pentru dializant.

e) Hemofiltrarea continuă veno-venoasă este acceptată ca tratament al IRA la pacienţii cu instabilitate hemodinamică la care trebuie îndepărtată o cantitate mare de lichid.

f) Hemofiltrarea arterio-venoasă spontană reprezintă un tratament de urgenţă al IRA la pacienţii cu hipotensiune arterială importantă. Nu necesită pompe de sânge, sângele circulând spontan în hemofiltru.

g) Ultrafiltrarea lentă continuă – se aplică când hiperhidratarea este mai mare decât toxicitatea uremică. Se elimină 3-4 ml de apă din plasmă (4.300 – 5.700 ml/24 ore).

Dializa continuă cu flux crescut presupune un circuit pentru hemodializă continuă cu control continuu al volumului de dializant. Este folosit un dializor cu flux mare şi permeabilitate mare, acest tip de tratament combinând avantajele hemodializei continue cu cele ale hemofiltrării continue.

*Indicaţii*

Hemofiltrarea poate fi folosită ca metodă de substituţie renală unică sau asociată cu hemodializa la pacienţii cu hipertensiune arterială rezistentă la hemodializă. Hemofiltrarea poate determina normalizarea valorilor tensionale atât în cazul HTA volum dependentă cât şi în HTA renindependentă.

Hemofiltrarea este indicată şi pacienţilor cu retenţie hidrosalină mare interdialitică şi cu hipotensiune arterială în timpul şedinţei de hemodializă convenţională. Hemofiltrarea se face fără soluţie de dializă şi nu se însoţeşte de hipotensiune arterială şi hipertrigliceridemie.

Hemofiltrarea permite eliminarea eficientă moleculelor cu greutate moleculară medie de 500-2.000 Da, dar este mai puţin eficientă pentru îndepărtarea solviţilor cu greutate moleculară mică (uree, creatinină). Poate duce la ameliorarea polineuropatiei uremice.

Hemofiltrarea asigură eliminare crescută de $\beta_2$ microglobulină prevenindu-se astfel amiloidoza. Ameliorează de asemenea hiperfosfatemia printr-un clearance crescut al fosfaţilor.

Hemofiltrarea se poate aplica şi altor boli decât insuficienţa renală: insuficienţa cardiacă cronică congestivă greu reductibilă, insuficienţa hepatică cu comă hepatică, intoxicaţii exogene.

Dezavantajele hemofiltrării constau în: cost foarte ridicat, necesitatea perfuzării unor volume mari de soluţii sterile şi posibilitatea infectării prevenită

prin introducerea unui filtru pentru pirogeni sau bacterii pe circuitul injectării lichidului de substituţie.

***Metode de tratament combinate:***

Hemodiafiltrarea este o procedură de substituţie a funcţiei renale care combină procesul de difuziune al hemodializei cu transportul convectiv de apă şi solviţi al hemofiltrării intermitente.Astfel se asigură un clearance înalt al moleculelor mici, caracteristic hemodializei, cu epurarea lichidelor fără modificări hemodinamice, specific hemofiltrării.

Există patru tipuri de hemodiafiltrare:

- convenţională- care necesită soluţii sterile pentru substituirea filtratului
- hemodiafiltrarea on line – producere continuă a soluţiei de substituţie, diafiltrarea soluţiei de dializă cu bicarbonat
- hemodiafiltrarea push-pull
- biofiltrarea liberă de acetat – superioară hemodiafiltrării convenţionale, cantitatea de lichid de substituţie este mai mică, iar cantitatea de $\beta_2$ microglobulină eliminată din plasmă este superioară.

Hemodiafiltrarea on line – presupune producerea on line a fluidului de substituţie prin, modele de pre- şi postdiluţie prin filtrare continuă a soluţiei de dializă cu bicarbonat folosind apă tratată prin osmoză inversă şi ″ sterilizată″ prin ultrafiltrare. Permite în plus eliminarea toxinelor uremice cu greutate moleculară mare. Necesită însă flux sangvin crescut şi implicit, un acces vascular (fistulă arteriovenoasă) bun. Anemia cronică din boala cronică de rinichi este mai bine corectată prin hemodiafiltrare on-line datorită efectului de biocompatibilitate cu creşterea masei de transfer prin convecţie şi difuziune.

Avantajele terapiilor continue-lente la bolnavii cu IRA sunt următoarele:

- Sunt bine tolerate hemodinamic
- Produc modificări minore ale osmolarităţii plasmatice
- Asigură un control bun al produşilor de retenţie azotată şi al balanţei hidro-electrolitice şi acido-bazice
- Sunt foarte eficiente în stările de hiperhidratare, inclusiv edemul pulmonar acut, sindromul de detresă respiratorie.
- Prin circuitul extracorporal asigură o cale uşoară de administrare a medicamentelor şi a nutriţiei parenterale.

## *Plasmafereza*

Plasmafereza terapeutică, o metodă de epurație extracorporală, utilizată și în tratamentul unor afecțiuni renale, face parte din domeniul mai larg al aferezei terapeutice.

*Afereza* este procedeul de separare a constituenților sângelui și îndepărtarea unuia sau mai multor constituenți. Există două metode de afereză terapeutică: citafereza și plasmafereza.

*Citafereza* constă în separarea celulelor sangvine și îndepărtarea unora din acestea cuprinzând: leucocitafereza, trombocitafereza, eritrocitafereza, limfocitafereza.

*Plasmafereza* este procedeul de separare a plasmei de celulele sangvine. Se utilizează la centrele de recoltare a sângelui ca metodă de separare, sau în scop terapeutic, în spitale, pentru îndepărtarea din plasmă a unor factori patologici. Separarea plasmei de celulele sangvine se poate face prin două metode: centrifugarea și plasmafiltrarea.

***Indicațiile plasmaferezei***

Scopul aplicării plasmaferezei în bolile renale este acela de a elimina proteinele circulante patogene implicate în procesele inflamatorii renale. Ca primă linie de tratament, plasmafereza poate fi folosită în: crioglobulinemie, nefropatia cu anticorpi antimembrană bazală glomerulară, polineuropatia acută demielinizată Guillain-Barre, sindromul de hipervâscozitate, trombocitopenia microangiopatică (PTT), sindromul hemolitic uremic (SHU), miastenia gravis în criză, boala hemolitică a nou-născutului etc. pentru îndepărtarea respectiv a: crioglobulinelor, anticorpilor anti MBG, anticorpi antimielină, IgM, antigen anticelulă endotelială, multimerii factorului Von Wilebrand, anticorpi antireceptori Ach, IgM. Ca tratament adjuvant, plasmafereza poate fi folosită în: vasculita sistemică asociată cu ANCA, mielom multiplu cu afectare renală, boala lanțurilor ușoare cu interesare renală, lupus eritematos sistemic (mai ales cu afectare cerebrală) pentru îndepărtarea respectiv a: anticorpilor antineutrofilici, IgG, lanțuri ușoare, anticorpi antiADN.

***Complicațiile plasmaferezei***

1. Utilizarea citratului de sodiu ca anticoagulant predispune la următoarele complicații:

- hipotensiunea arterială
- hipocalcemie
- alcaloză

2. Tulburări electrolitice sau ale volumului circulant se pot instala dacă înlocuirea plasmei extrase nu se face cu un volum corespunzător sau cu o soluţie a cărei concentraţie în electroliţi să fie adecvată.

3. Hemoragii prin spoliere în trombocite şi factori ai coagulării.

4. Transmiterea de virusuri prin plasma transfuzată.

5. Alte infecţii pot surveni la bolnavii supuşi plasmaferezei, datorită stării de depresie imunitară în care se află aceşti bolnavi.

6. Reacţii alergice.

### *Hemoperfuzia*

Hemoperfuzia este o metodă de epuraţie extracorporală folosită mai ales în intoxicaţiile cu substanţe exogene şi constă în trecerea sângelui printr-un dispozitiv - hemoperfuzorul – care conţine substanţe cu mare capacitate de adsorbție. În comparaţie cu hemodializa, hemoperfuzia prezintă avantajul că poate îndepărta din sânge şi o parte din substanţele toxice liposolubile sau legate de proteinele plasmatice, care nu sunt dializabile.

Indicaţiile hemoperfuziei:

- Intoxicaţii acute cu medicamente sau alte substanţe chimice;
- Encefalopatia şi coma hepatică;
- Ictere mecanice sau ereditare.

4. Alte indicaţii:

- sindromul de strivire
- hiperlipoproteinemii
- pancreatita acută cu encefalopatie
- sepsis, sindrom de insuficienţă multiorgan
- mistenia gravis
- delirium tremens
- psoriazis

5. Boala cronică de rinichi – hemoperfuzia nu s-a impus ca metodă unică în tratamentul BCR stadiul final deoarece nu este eficientă în eliminarea ureei şi nu poate asigura echilibru hidric şi acido-bazic.

# Dializa peritoneală

Dializa peritoneală (DP) este o metodă de epurare extrarenală în care cavitatea peritoneală a pacientului este folosită ca "dializor", rolul de membrană filtrantă revenind membranei peritoneale, iar lichidul dializant este introdus intraperitoneal, provocând o ascită artificială pe toată durata tratamentului.

Deoarece schimburile de apă şi electroliţi se efectuează direct între capilarele peritoneale şi lichidul dializant din cavitatea peritoneală se observă cu uşurinţă ca dializa peritoneală este singura metodă intracorporală de dializă. Dializă peritoneală continuă ambulatorie este singurul procedeu de dializă care permite protezarea funcţiei renale 24 ore din 24, situaţie mai apropiată de cea fiziologică.[1]

## *Structura peritoneului*

Membrana peritoneală este alcătuită din două foiţe aflate în continuitate: peritoneul parietal, ce tapetează pereţii interni ai cavităţii abdominale şi pelvine şi peritoneul visceral ce acoperă viscerele abdominale. Între cele două foiţe se găseşte cavitatea peritoneală care este împărţită de un plan ce trece prin strâmtoarea superioară a bazinului în cavitatea peritoneală pelvină şi cavitate peritoneală abdominală, la rândul ei subîmpărţită de micul epiplon în marea cavitate peritoneală şi mica cavitate peritoneală (bursa omentală), comunicând între ele prin hiatusul lui Winslow. Partea cea mai declivă a cavităţii peritoneale constituie fundul de sac al lui Douglas - situat între rect şi vezică la bărbat şi între rect şi uter la femeie – unde trebuie poziţionat cateterul de dializă peritoneală. În cavitatea peritoneală se găsesc circa 100 ml lichid dispus sub forma unui film subţire, bogat în fosfolipide şi fosfatidilcolină, având rol de lubrefiere între cele două foiţe peritoneale. Contribuţia celor două foiţe ale peritoneului la transportul solviţilor în DP este inegală. Peritoneul visceral, relativ slab vascularizat, joacă un rol minor; rezecţia sa influenţează foarte puţin acest transport. Peritoneul parietal, mult mai bine vascularizat, este acela ce sigură cea mai mare parte a transporturilor peritoneale de apă şi solviţi.

## *Vascularizaţia peritoneului*

Vascularizaţia arterială este asigurată pentru peritoneul parietal de arterele pereţilor abdominali (circumflexă, iliace, lombare, intercostale, epigastrice), iar pentru peritoneul visceral de marile trunchiuri arteriale abdominale: trunchiul celiac, artera mezenterică superioară şi artera mezenterică inferioară. Arterele

formează arcade arteriale de unde pleacă ramurile ce realizează plexul subseros ce va da naştere reţelei capilare.

Vascularizaţia venoasă este reprezentată de venele peritoneului ce sunt tributare venei porte pentru cea mai mare parte a peritoneului parietal şi întreg peritoneul visceral, şi venelor cave (superioară şi inferioară) pentru o mică parte a peritoneului parietal.

Limfaticele peritoneului sunt comune cu cele ale intestinului şi proprii cavităţii peritoneale.

Limfaticele comune cu cele ale intestinului drenează peritoneul visceral aferent intestinului. Această cale limfatică, importantă pentru funcţia digestivă, are rol redus în drenajul cavităţii peritoneale, din cauza debitului relativ mic. Limfaticele proprii cavităţii peritoneale folosesc calea diafragmatică şi cea epiploică. Această cale limfatică diafragmatică are rol important în dializa peritoneală deoarece preia cea mai mare parte a lichidului din cavitatea peritoneală.

Microvascularizaţia peritoneului corespunde compartimentului sangvin al dializorului.

Reţeaua capilară peritoneală, formată din vase lungi şi drepte, aşezate în două straturi perpendiculare, joacă un rol important în dializa peritoneală, la nivelul său realizându-se schimburile de substanţe între sânge şi dializat.

Capilarele peritoneale propriu-zise au un endoteliu aproape în totalitate de tip continuu. Mai puţin de 2% au endoteliu de tip fenestrat având pori de dimensiuni variabile ce constituie o adevărată "sită" în calea trecerii apei şi solviţilor.

Capilarele limfatice au un rol important în drenarea lichidului, a solviţilor şi a macromoleculelor din cavitatea peritoneală, menţinând un volum redus de lichid peritoneal (sub 100 ml).

### *Peritoneul funcţional*

Peritoneul funcţional este reprezentat de structurile prin care se realizează schimburile între sângele bolnavului şi lichidul de dializă din cavitatea peritoneală în cadrul dializei peritoneale. Prin caracteristicile sale – natura şi densitatea vaselor, structura histologică a membranei – el influenţează transportul de apă şi solviţi. Membrana de dializă peritoneală (peritoneul funcţional) este constituită din: mezoteliu, interstiţiu şi endoteliu capilar şi are o grosime ce variază între 1 şi 100 µm, în funcţie de grosimea interstiţiului.

Mezoteliul este alcătuit dintr-un singur strat de celule plate, poligonale, ce conţin un nucleu oval dispus central, citoplasmă cu microvilozităţi şi vezicule de

pinocitoză. Membrana bazală a mezoteliului este foarte subțire, relativ omogenă şi are în structura ei colagen de tip IV şi substanţă fundamentală, formată din proteoglicani şi glicoproteine precum laminina. Integritatea structurală a mezoteliului este asigurată prin joncţiuni intercelulare (joncţiuni comunicante – gap junctions, joncţiuni strânse şi joncţiuni de ancorare) şi prin legături între celule şi matrice (realizate de integrine şi imunoglobuline).

2) Joncţiunile strânse formează o barieră în calea trecerii apei, a substanţelor solvite şi a celulelor.

3) Interstiţiul este un ţesut conjunctiv, compus din celule (fibroblaşti, macrofage, mastocite), vase limfatice, fibre de colagen şi elastice şi substanţă fundamentală (matricea). Matricea este constituită din două faze, solidă şi lichidă, aflate în echilibru. Faza solidă este bogată în substanţe coloide (mucopolizaharide, proteine). Proteoglicani şi fibrele de colagen sunt încărcate electronegativ, favorizând astfel transportul solviţilor.

4) Endoteliul este compus din celulele capilarelor peritoneale.

<u>Modificările peritoneului în dializa peritoneală</u>

Dializa peritoneală creează condiţii nefiziologice, mai ales prin contactul permanent al peritoneului cu soluţia de dializă, ceea ce provoacă modificări importante în structura peritoneului. Macroscopic, după mai multe luni de la iniţierea DP, peritoneul capătă o culoare brună(″peritoneu bronzat″), care s-ar datora contactului îndelungat cu produşi finali de degradare ai glucozei. La nivelul celulelor mezoteliale se produc anumite modificări morfologice care s-ar datora următorilor factori:

- contactul îndelungat al peritoneului cu soluţia de DP, bioincompatibilă;
- stimularea activităţii secretorii a celulei mezoteliale, prin înlăturarea permanentă de către dializat a substanţelor eliberate de aceasta (fosfolipide, prostaglandine, substanţe antifibrinolitice, citokine etc).

Joncţiunile intercelulare se deschid, iar veziculele citoplasmatice scad numeric. Reticulul endoplasmic rugos se dezvoltă, dar se vacuolizează. Mitocondriile suferă un proces de degenerare. Nucleul devine mai mare, cu cromatina dispusă în inel la periferie. În concluzie, DP induce în acelaşi timp lezarea şi regenerarea mezoteliului. Membrana bazală a mezoteliului suferă modificări importante după 4 luni de DP observându-se dedublarea şi îngroşarea sa. Apar vase de neoformaţie. Aceste modificări sunt similare cu cele observate în microangiopatia diabetică.

În timp, contactul cu lichidul de DP nefiziologic induce leziuni al membranei peritoneale, variabile ca severitate, de la unele minore (scleroză

peritoneală simplă) la unele forme severe, ce duc la pierderea totală a funcţiei dialitice (peritonita sclerozată).[7]

Principiile dializei peritoneale (**Figura 13.3**)

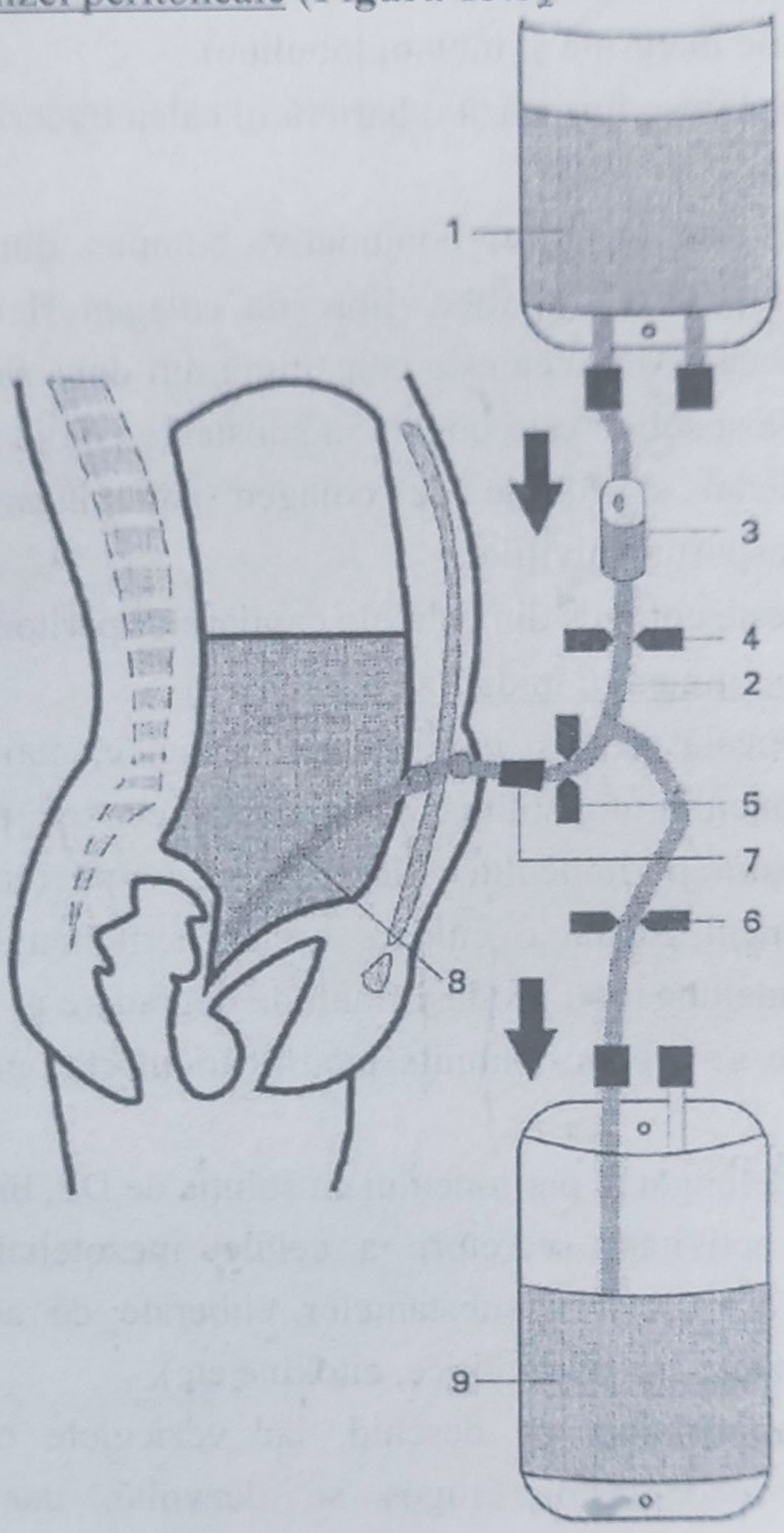


***Figura 13.3** Schema sistemului manual clasic de dializă peritoneală;*
*1-recipient (pungă) conţinând soluţie dializantă; 2-tubulatura de conectare (setul de transfer); 3-picurător; 4, 5, 6-cleme; 7-piesa intermediară de legătură cu cateterul peritoneal; 8-cateterul peritoneal; 9-recipient (pungă) pentru dializantul efluent - adaptată după N Ursea – Rinichiul artificial, 1997* [9]

Peritoneul acţionează ca o membrană semipermeabilă imperfectă: este permeabilă pentru apă şi substanţe cu greutate moleculară mică şi puţin permeabilă,

pentru solviţi cu moleculă mai mare, impermeabilă pentru elemente figurate ale sângelui.

Epurarea toxinelor uremice are loc prin *difuziune* şi *convecţie* – pentru substanţe cu greutate moleculară mică şi electroliţi – şi prin *pinocitoză* – pentru moleculele voluminoase (proteinele).

• Difuziunea este procesul prin care solviţii traversează membrana peritoneală în funcţie de gradientele lor de concentraţie: dinspre sânge şi spre soluţia de dializă (uree, creatinină, toxine uremice circulante etc.) sau în sens invers (anioni tampon). Procesul se opreşte în momentul echilibrului dintre concentraţia solvitului în sânge şi în soluţia de dializă; curbele de echilibrare între plasmă şi lichidul de dializă peritoneală arată că ureea este în echilibru după 4 ore de stază, ca şi potasiul.

Permeabilitatea membranei peritoneale pentru un anumit solvit depinde de greutatea sa moleculară, sarcina electrică şi configuraţia moleculară; este bună pentru moleculele mici, intermediară – pentru moleculele mijlocii, substanţele cu greutate moleculară mare fiind transferate prin pinocitoză sau transport vezicular.

• Convecţia este procedeul prin care solviţii traversează peritoneul în cadrul procesului de transport al apei. Rata convecţiei depinde de permeabilitatea membranei peritoneale pentru solviţi şi apă şi se exprimă printr-un coeficient de selecţie ("sieving" coefficient) care reprezintă raportul dintre concentraţia solviţilor din ultrafiltrat şi cea din plasmă. Este cuprins între 0 (selecţie totală a solvitului = membrana este impermeabilă pentru solvit) şi 1 (lipsa selecţiei membranare = solviţii traversează liber membrana peritoneală).

• Ultrafiltrarea – în cadrul dializei peritoneale - se realizează prin osmoză. Agentul osmotic folosit fiind glucoza aflată în soluţia de dializă în concentraţii diferite (de ex. 1,5 g/l; 2,5 g/l; 4,25 g/l); cu cât concentraţia glucozei în soluţia de dializă este mai mare, cu atât gradientul osmotic este mai mare şi se extrage o cantitate mai mare de apă din sângele uremic în soluţia de dializă.. Ultrafiltrarea este influenţată şi de alţi factori: grosimea peritoneului (scleroza peritoneului limitează amploarea ultrafiltrării), vasomotricitate, hidratarea membranei peritoneale şi volumul de soluţie infuzat în cavitatea peritoneală.

Amputări ale suprafeţei de schimb peritoneal prin intervenţie iterativă sau fenomene inflamatorii intraabdominale contribuie la pierderi de ultrafiltrare.

### *Calea de acces în dializa peritoneală*

Introducerea soluţiei de dializă în cavitatea peritoneală necesită implantarea unui cateter special pentru dializă peritoneală.[5] Cel mai utilizat pentru abordul

peritoneal este cateterul de tip Tenckhoff, confecţionat din poliuretan. Are trei segmente:1. segmentul intraperitoneal drept sau curbat – dotat cu perforaţii ce permit trecerea fluidului de dializă; vârful cateterului trebuie sa se menţină în porţiunea declivă a cavităţii peritoneale (fundul de sac Douglas), 2. segmentul subcutanat, de aprox. 7 cm lungime, delimitat de două inele de dacron texturat, 3. segmentul extern, lung de aprox. 10 cm, având la capătul extern dispozitivul de conectare la sistemul de perfuzie (punga cu soluţie de dializă).[6]

Implantarea cateterului peritoneal se efectuează prin intervenţie chirurgicală sau prin chirurgie endoscopică. Se practică anestezie locală şi antibioterapie profilactică preoperatorie cu gentamicină sau vancomicină.

Îngrijirea postoperatorie se execută timp de două săptămâni de la intervenţia chirurgicală. Iniţierea optimă a dializei se face după 10 zile de la implantare (pentru a asigura un timp suficient de cicatrizare şi a minimaliza riscul scurgerilor de lichid peritoneal la locul de implantare). În acest interval vor fi practicate lavaje cu volume mici (500-1000 ml) de soluţie de dializă la care se adaugă heparină (500 UI/l) până la clarificarea fluidului extras.

Îngrijirea locului de ieşire se face zilnic (în caz de infecţie de mai multe ori pe zi) prin: curăţarea cu apă şi săpun bactericid sau soluţii iodate, uscare, pansament pentru imobilizare şi protecţie. Aspectul normal al locului de ieşire (orificiul extern al cateterului peritoneal) se caracterizează printr-o coloraţie normală a tegumentului, fără cruste, induraţie, supuraţie sau durere.[5]

### *Indicaţiile dializei peritoneale*

A. Indicaţii absolute:

- imposibilitatea accesului vascular pentru hemodializă
- alergie la heparină
- sindrom hemoragipar intensiv

B. Indicaţii relative:

- Injurie renală acută (şoc, pancreatite)
- Boală cronică de rinichi în aşteptarea:
  - maturării fistulei arterio –venoase
  - includerii în programe de hemodializă, transplant renal
- IRA sau BCR apărută la anumite categorii de bolnavi:
  - vârste extreme (copii, vârstnici peste 65 ani)
  - bolnavi cu diabet zaharat
  - bolnavi cu risc cardiovascular mare (arterioscleroză coronariană sau cerebrală; aritmii; insuficienţă cardiacă; accidente vasculare cerebrale)

• bolnavi cu risc mare de sângerare (pericardite hemoragice, diateze hemoragipare)

C. Alte indicaţii:

- Corectarea unor dezechilibre acute: hidro-electrolitice, acido-bazice sau metabolice
- Insuficienţă cardiacă refractară la tratamentul diuretic
- Pancreatită acută
- Coma hepatică din insuficienţa hepatică acută
- Coma hipoglicemică prin supradozaj de antidiabetice orale
- Criza tireotoxică
- Psoriazis sever
- Eliminarea unor toxice (barbiturice; brom; meprobamat)

### *Contraindicaţiile dializei peritoneale*

Contraindicaţii absolute:

- Rezecţii mezenterice întinse
- Aderenţe peritoneale importante
- Tumori abdominale mari
- Ileus
- Obezitate extremă
- Comunicări pleuro-peritoneale largi congenitale sau dobândite
- Enterostomii
- Insuficienţă respiratorie
- Cecitate
- Tulburări neurologice motorii
- Tulburări psihice majore

B. Contraindicaţii relative: - Cicatrice întinse ale peretelui abdominal
- Hernii
- Discopatii lombare
- Polichistoză renală cu rinichi giganţi
- Diverticuloză colonică [4]

### *Avantajele dializei peritoneale*

1. Prezervarea funcţiei renale
2. Eliminarea superioară a moleculelor medii
3. Eliminarea satisfăcătoare a moleculelor mici

4. Eliminarea continuă a produşilor de catabolism asigurând un nivel seric mai stabil

Nu necesită aparatură

Nu necesită angioacces şi nici anticoagulante

Asigură un control mai bun ale unor complicaţii ale uremiei (anemie, osteodistrofie)

Poate fi folosită la copii şi la vârstnici

Cost mai redus

Asigură o mare independenţă bolnavilor

### *Dezavantajele dializei peritoneale*

- Risc mare de peritonită
- Necesită cateter peritoneal (risc de infecţii şi complicaţii mecanice, durată de utilizare redusă)
- Degradare posibilă în timp a membranei peritoneale
- Complicaţii metabolice importante: hiperglicemie, hiperlipoproteinemii
- Pierdere mare de proteine în dializant
- Necesită cooperare deosebită a pacienţilor [4]

### *Soluţii folosite pentru dializa peritoneală*

Soluţiile pentru dializa peritoneală trebuie să fie sterile şi apirogene, iar conţinutul acestora trebuie să includă cei mai importanţi electroliţi extracelulari, un agent osmotic şi un sistem tampon. Electroliţii din formula soluţiilor pentru dializă disponibile sunt: sodiul, potasiul, calciul, magneziu şi clorul; agentul osmotic uzual este glucoza (diverse concentraţii), iar lactatul joacă rol de tampon.

***Electroliţii***

***Sodiul.*** Soluţiile de DP conţin Na în concentraţii variabile, între 130-141 mmol/l, cea mai frecventă concentraţie folosită fiind de 132 mmol/l. În timpul ultrafiltrării, $Na^+$ traversează mai greu decât apa membrana peritoneală, astfel încât concentraţia sa în ultrafiltrat este mai mică decât în ser.

***Potasiu.*** În soluţiile de DP concentraţia K este de 0-2 mmol/l, pentru a permite difuziunea K din plasmă în dializat.

***Magneziu.*** Concentraţia Mg în soluţiile de DP variază între 0,25-0,74 mmol/l, permiţând epurarea Mg prin difuziune. Un dializant cu 0,5 mmol/l sau mai ales cu 0,75 mmol/l poate favoriza hipermagneziemia, implicată în patogeneza bolii osoase adinamice.

***Calciu*** - trebuie ajustat în dializantul peritoneal în funcţie de situaţia clinică. S-a sugerat utilizarea soluţiilor cu conţinut redus de calciu pentru a evita hipercalcemia şi boala osoasă aplastică.

***Agenţii osmotici***

Agenţii osmotici cristaloizi

Glucoza – este agentul osmotic cel mai utilizat. Există în trei concentraţii diferite: 1,36 g/dl glucoză anhidră (ce corespunde la 1,5 g/dl glucoză monohidratată), 2,27 (2,5)g/dl, şi 3,86 (4,25) g/dl. Soluţiile mai concentrate au o putere de ultrafiltrare mai mare.

Glicerolul dezvoltă un gradient osmotic mai mare decât glucoza dar care se disipează mai rapid. În schimb soluţia cu glicerol este mai biocompatibilă: glicerolul nu se degradează la cald, iar soluţia are un pH apropiat de cel fiziologic. Hiperglicemia şi hiperinsulinemia sunt mai puţin marcate decât în cazul glucozei motiv pentru care glicerolul este indicat la pacienţii cu diabet zaharat.

Aminoacizii în concentraţie de 1,1 g/dl dezvoltă o putere de ultrafiltrare comparabilă cu cea a soluţiei de glucoză 1,5 g/dl. Soluţiile cu aminoacizi sunt mai biocompatibile decât glucoza, deoarece nu generează produşi de degradare ai glucozei. Indicaţiile principale pentru soluţiile cu aminoacizi sunt la pacienţii cu diabet zaharat (pentru evitarea glucozei) şi la cei cu malnutriţie proteică.

Agenţi osmotici coloizi

1.Icodextrina este un polimer de glucoză cu masa moleculară de 15.000-17.000 D. Pentru o stază de 12 ore, soluţia cu icodextrină 7,5 g/dl dezvoltă o ultrafiltrare comparabilă cu cea a glucozei 4,25 g/dl şi chiar superioară acesteia şi are avantajul de a fi izoosmotică şi mai compatibilă (nu generează produşi de degradare ai glucozei).

Dializantul cu icodextrină este în general bine tolerat, dar au fost raportate reacţii de hipersensibilitate cutanată precum şi peritonite aseptice.

2. Albumina are calităţile unui agent osmotic ideal: putere mare de ultrafiltrare, difuzibilitate redusă şi biocompatibilitate. În schimb, costul ridicat nu permite folosirea sa în practica medicală.

<u>Substanţele tampon</u>

Lactatul – nu modifică pH-ul soluţiei de dializă şi nu precipită. Absorbit în sânge, este metabolizat sub acţiunea piruvat - dehidrogenazei hepatice şi musculare la $HCO^3$, adevăratul tampon al $H^+$. Soluţia cu 40 mmol/l permite o corecţie mai bună a acidozei. Posibile efecte secundare ale lactatului sunt vasodilataţia periferică, hipotensiunea arterială, scăderea contractilităţii miocardice şi dislipidemia.

Bicarbonatul – este un tampon fiziologic, nu necesită metabolizare, este mai biocompatibil decât lactatul şi nu are efectele secundare ale acestuia. Soluţia cu bicarbonat 34 mmol/l permite corectarea acidozei la un procent semnificativ mai mare de pacienţi decât soluţia de lactat 40 mmol/l.[7]

Modificări ale soluţiilor de dializă peritoneală

Suplimentarea electroliţilor se face în funcţie de particularităţile clinice ale fiecărui pacient.

Alcalinizarea soluţiei dializante este indicată în acidozele severe.

Heparina nu se adaugă decât în mod excepţional soluţiei de dializă, pentru a preveni formarea fibrinei în cavitatea peritoneală cu obstruarea cateterului şi/sau formarea aderenţelor peritoneale. Doza de heparină este de 250-1000 UI/l.

Lidocaina sau procaina se pot administra intraperitoneal în doze de 5-10 ml din soluţia 1%, în cazul apariţiei durerilor abdominale.

Insulina poate fi administrată eficient pe cale intraperitoneală dar pentru că se adsoarbe pe suprafeţele de plastic ale pungilor şi tubulaturii sistemelor de dializă peritoneală, dozele de insulină necesare pentru echilibrarea glicemiei par a fi de 2-3 ori mai mari în administrarea intraperitoneală decât în cea subcutanată.

Albumina umană poate fi adăugată în doze de 30-50 g/l de dializant.

Antibioticele – adăugarea lor în soluţia de dializă se face astfel încât concentraţia finală din soluţia de dializă să fie asemănătoare cu concentraţia serică terapeutică.

## *Metode de dializă peritoneală*

### *1. Terapia continuă*

a) Dializa peritoneală continuă ambulatorie (DPCA) – constă în efectuarea a 4 schimburi în 24 ore, fiecare schimb realizându-se cu un volum de dializant de 2 l. Osmolaritatea soluţiilor se alege în funcţie de starea de hidratare a bolnavului şi de diureza sa reziduală. Timpii DPCA sunt: - timpul de instilare (5-10 min), în decursul căruia sunt perfuzaţi intraperitoneal 2 litri de dializant prin drenaj gravimetric.

- timpul de echilibrare (4-8 ore) – pacientul este complet ambulatoriu

- timpul de drenaj (15-20 min) – se evacuează efluentul peritoneal prin drenaj gravimetric.

b) Dializă peritoneală ciclică continuă (DPCC) – reprezintă o combinaţie de DPCA cu dializă intermitentă nocturnă. În cursul zilei pacienţii nu efectuează nici un schimb, la culcare pacientul se cuplează la un sistem automat de perfuzie care

va efectua 4-6 schimburi cu câte 2 l dializant în cursul nopţii. Dimineaţa pacientul rămâne în cavitatea abdominală cu ultimul volum de dializant introdus şi se deconectează de la aparat.

***2. Terapii intermitente***

a) Dializă peritoneală intermitentă (DPI) – presupune practicarea mai multor schimburi scurte în 3 şedinţe pe săptămână, între şedinţe cavitatea periţoneală fiind lipsită de dializant. Pentru fiecare schimb se foloseşte un volum de dializant de 1-3 l, care este introdus în abdomen în 5-10 min. Timpul de echilibrare este de 5-15 min iar timpul de drenaj este de 10-20 min.

b) Dializa peritoneală nocturnă intermitentă (DPNI) - este practicată 10 ore pe noapte, 7 zile pe săptămână. Schema de tratament indică 8 schimburi de câte 2 litri în fiecare noapte pe parcursul zilei cavitatea peritoneală fiind lăsată "uscată". Metode este indicată pacienţilor cu capacitate ridicată de transport transperitoneal.

c) Dializă peritoneală prin schimb rapid al dializantului cu volum restant intraperitoneal (dializă peritoneală Tidal – DPT) – constă în instilarea repetată a unor volume restante mici de dializant prin folosirea unui sistem automat de perfuzie. Metoda a fost concepută pentru optimizarea clearance-ului solviţilor prin rămânerea unui volum mare de dializant în cavitatea peritoneală pe parcursul şedinţei de dializă. Sunt schimbaţi 26-30 litri de dializant pe parcursul a 8-10 ore de dializă după care cavitatea peritoneală este complet golită şi rămâne aşa până la viitoarea şedinţă.[1]

***Supravegherea pacientului tratat prin DP***

Parametri clinici urmăriţi sunt:

- greutatea corporală la începutul şi sfârşitul şedinţei de dializă
- frecvenţa pulsului şi TA (în clino- şi ortostatism)
- starea de hidratare a organismului căutând:

- semne de deshidratare: persistenţa pliului cutanat, uscăciunea tegumentelor şi mucoaselor, hipotensiune ortostatică, tahicardie, crampe musculare

- semne de hiperhidratare: edeme, turgescenţa venelor jugulare, creşterea TA, raluri pulmonare de stază, galop, dispnee de decubit.

2. Parametri paraclinici monitorizaţi:

- sânge - hemoleucogramă completă, VSH, produşi de retenţie azotată (uree, creatinină, acid uric), ionogramă, glicemie, colesterol, trigliceride, transaminaze, feritină, PTH, Ag HBs, Ac anti HCV, Ac anti HIV.
- lichidul dializant drenat - produşi de retenţie azotată, glucoză, proteine, ionogramă.

- parametri bacteriologici: celularitate, citologie, culturi.

• urină (dacă bolnavul are diureza reziduală) – sumarul de urină, examenul urinei din 24 ore (proteinurie, produşi de retenţie azotată), uroculturi.

3. Alte investigaţii periodice: radiografie toracică, EKG, ecografie abdominală.[1]

### *Aprecierea eficienței dializei peritoneale*

Se poate face după mai mulţi parametri:

1.- clearance-urile peritoneale şi totale ale ureei, creatininei, Kt/v al ureei.

2.- testul de echilibrare peritoneală (PET)

3.- testul APEX

1. Clearance-ul peritoneal al unei substanţe depinde de debitul sangvin, de debitul dializantului şi de caracteristicile membranei peritoneale. Clearance-ul peritoneal zilnic al unui produs de retenţie azotată se calculează astfel:

$Ks = (Ds/Ps) \times Q_D/dt)$

unde:

Ks – clearance peritoneal substanţă (uree, creatinină)

Ds – concentraţia în dializant a substanţei epurate peritoneal

Ps – concentraţia plasmatică a substanţei respective

Qd – debitul dializantului pe 24 ore

dt- intervalul de timp respectiv 1440 minute

Valorile calculate trebuie corectate astfel:

pentru uree – în funcţie de volumul de distribuţie al ureei calculat după formula Watson ($K_T/V$)

pentru creatinină – în funcţie de suprafaţa corporală[1]

Ghidurile europene recomandă drept obiective un $K_T/V$ uree $\geq 2,0$ şi un Clcreat $\geq 60$ l/săpt/1,73 $m^2$

Testul de echilibrare peritoneală – reprezintă prima metodă standardizată de măsurare a caracteristicilor individuale ale membranei peritoneale permiţând compararea pacienţilor între ei. În funcţie de datele obţinute se pot stabili 4 tipuri de permeabilitate a membranei peritoneale:

a. cu permeabilitate mare – transportor rapid (high transporter)

b. cu permeabilitate medie-mare – transportor mediu-rapid (high – average transporter)

c. cu permeabilitate medie-mică – transportor mediu-lent (low- average transporter)

d. cu permeabilitate mică – transportor lent (low- transporter)[7]

3. Testul APEX (accelerated peritoneal equilibration examination) - urmăreşte dinamica concentraţiilor ureei şi glucozei în dializant, exprimate ca procente din valorile iniţiale. În mod normal timpul APEX se situează între 30 -110 minute, valorile peste 110 minute având semnificaţia de scădere a permeabilităţii peritoneale, iar cele sub 30 minute indicând creşterea permeabilităţii peritoneale.

### *Regimul igieno-dietetic al pacienților dializați peritoneal*

Cantitatea de lichide permise – este în funcţie de diureza reziduală, valorile TA, prezenţa insuficienţei cardiace.

Aportul de electroliţi – presupune restricţia de sodiu (în condiţiile existenţei HTA, sindrom nefrotic, insuficienţă cardiacă), suplimentarea aportului de calciu, aport corespunzător de fosfaţi (0,7-1,2 mg/zi)

Aportul caloric necesar este de 30-50 kcal/kg corp/zi, inclusiv glucoza din dializant (aprox 800 kcal/zi), la pacienţii obezi limitându-se acest aport la 30-32 kcal/kg corp/zi.

Aportul proteic recomandat este de 1,2-1,4 g/kg corp/zi pentru a suplini pierderile din dializant (aprox. 5-15 g proteine şi aminoacizi).

Aportul lipidic este de 0,7-1 g/kg corp/zi cu menţinerea raportului de 1,5/1 între lipidele polinesaturate şi cele nesaturate.

Aportul glucidic este de 3,5-4 g/kg corp/zi, având în vedere cele 100-200 g de glucoză absorbite zilnic din dializant.

Suplimentarea cu vitamine, îndeosebi hidrosolubile este necesară pentru suplinirea pierderilor prin dializant.[1]

### *Complicațiile dializei peritoneale*

**A. Complicaţii infecţioase**

1. Peritonitele – reprezintă complicaţii majore ale dializei peritoneale rămânând prima cauză de abandonare a DP şi de transfer a pacienţilor în hemodializă.

Etiopatogenie

Agenţii etiologici ai peritonitelor asociate DP sunt în marea majoritate bacteriile, un număr relativ mic de cazuri fiind cauzate de fungi şi de micobacterii. În ordinea frecvenţei germenii întâlniţi în peritonite sunt: staphylococcus epidermidis, staphylococcus aureus, streptococcus, neisseria, pseudomonas, enterococ, klebsiella, proteus, anaerobi, fungi, mycobacterium.

Factorii favorizanţi ai peritonitelor sunt:

- numărul mare de conectări

- soluţie de DP nefiziologică

- diluarea şi îndepărtarea factorilor celulari şi umorali de apărare de către dializantul efluent

- placa bacteriană (biofilmul) – porţiunea intraabdominală a cateterelor de DP se acoperă adesea după câteva luni de la implantare cu numeroase colonii bacteriene.

Căile de acces ale microorganismelor sunt variabile:

- periluminală – via cateter, când nu există etanşeitate perfectă între acesta şi tegument.
- intraluminală - cu bacterii provenite de pe mâinile pacienţilor sau a personalului.
- transmurală intestinală – traversarea peretelui intestinal în caz de constipaţie, diverticuloză, boli inflamatorii intestinale.
- hematogenă – sursa fiind focare infecţioase aflate la distanţă
- ascendentă – contaminarea cu bacterii din flora vaginală.

Manifestările clinice sunt reprezentate de: dureri abdominale, tulburări digestive (greaţă, vărsături, diaree), febră, subfebrilităţi, frisoane. La palpare, abdomenul este sensibil, dureros difuz, chiar cu apărare musculară. Dializantul efluent este tulbure.

Examenul de laborator:

- examenul citologic al probei de dializat efluent arată > 100 leucocite/$mm^3$
- hemoleucograma – leucocitoză (10 000-15 000/$mm^3$)
- sindrom inflamator: proteină C reactivă, VSH, fibrinogen, $\alpha_2$ globuline crescute
- cultură pozitivă al dializantului efluent
- hemoculturile – rar pozitive

Criterii de diagnostic – diagnosticul pozitiv se stabileşte pe prezenţa a două dintre următoarele trei criterii:

- simptome şi/sau semne clinice de peritonită
- dializat efluent tulbure şi/sau cu > 100 leucocite/$mm^3$ şi/sau cu > 50 % PMN
- prezenţa de germeni în dializatul efluent, la examenul direct sau la cultură.

Tratamentul peritonitelor

Conduita standard este continuarea schimburilor şi administrarea de antibiotice intraperitoneal, intravenos, oral.[7]

Tratamentul antibiotic este început pe baza unui frotiu din efluentul peritoneal colorat Gram: dacă microorganismul este Gram pozitiv se administrează

vancomicină sau cefazolină, dacă este Gram negativ sau nedeterminat se administrează vancomicină asociată cu aminoglicozid sau cefalosporină de generația a III a (ceftazidim, ceftriaxon). Durata tratamentului este de 10-14 zile.[1] În cazul unor peritonite cu fungi se administrează flucitozină în asociere cu amfotericină B.[7]

Sistarea temporară a DP (48 ore) a fost propusă ca o metodă de a favoriza refacerea mecanismelor de apărare peritoneale şi vindecarea mai rapidă a infecției.

Îndepărtarea temporară a cateterului este indicată în următoarele situații:

- peritonite asociate cu infecții ale orificiului de ieşire şi ale tunelului subcutanat
- peritonite cu Pseudomonas rezistente la tratament
- peritonite fungice şi tuberculoase
- peritonite recidivante şi cu recăderi frecvente.

2. Infecțiile orificiului cutanat şi a tunelului subcutanat

Orificiul cutanat este considerat infectat dacă prezintă eritem, indurație şi secreție purulentă.

Eritemul izolat poate semnala o infecție, dar poate fi şi o simplă reacție cutanată legată de traumatizarea cateterului.

Agenții patogeni cei mai implicați sunt: Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis Pseudomonas, E. coli.

Tratament. În infecțiile uşoare este suficient tratament local cu antiseptice (clorhexidină, iodură de povidon) sau antibiotice (unguent cu mupirocin sau gentamicină). În infecțiile medii sau severe se indică cauterizarea țesutului de granulație exuberant şi antibioterapie sistemică. Pentru germenii Gram pozitivi se preferă cefalosporină de generația I sau oxacilină p.o. Pentru germenii Gram negativi se recomandă chinolone oral (ciprofloxacin 500 mg/zi).[7]

**B. Complicații prin presiune abdominală crescută**

Cele mai importante complicații legate de creşterea presiunii abdominale la pacienții dializați peritoneal sunt: herniile abdominale, pierderile de dializant şi hidrotoraxul.

a) herniile abdominale – sunt mai frecvente la pacienții tratați prin DPCA decât la cei tratați prin DPI având o presiune abdominală mai crescută. Eforturile fizice, tusea, sughițul cresc riscul dezvoltării herniilor (inghinale, femurale, hiatale).

b) pierderile de dializant – posibil prezente în prima lună de la inserția cateterului. Incidența acestora poate fi scăzută prin lăsarea unui interval liber de două săptămâni între plasarea cateterului şi începerea terapiei dialitice.

c) hidrotoraxul - poate fi asociat cu deplasarea lichidului din spaţiul peritoneal, prin intermediul limfaticelor sau a unor malformaţii congenitale diafragmatice. Datorită gradientului transdiafragmatic de presiune, pătrunderea rapidă a lichidului din spaţiul peritoneal în cel pleural va depăşi evacuarea lichidului prin limfaticele pleurale, lichidul acumulându-se în spaţiul pleural. Tratamentul constă în oprirea temporară a DPCA.

**C. Complicaţii metabolice**

1. Dezechilibrele hidro-electrolitice şi acidobazice

a) hiperhidratările – sunt legate de utilizarea unor cantităţi mari de dializant cu osmolaritate scăzută, sau de instilarea unor volume de dializant mai mari decât cele extrase.

Tratamentul constă în creşterea osmolarităţii dializantului şi reevaluarea aportului de lichide.

b) deshidratările - apar în dializa peritoneală cronică la pacienţii care îşi limitează forţat aportul de sare şi apă. În dializa peritoneală cronică apare frecvent hipotensiunea arterială. Tratamentul constă în creşterea aportului de apă şi sare.

c) hipernatremia – poate însoţi folosirea excesivă a soluţiilor hipertone în cursul schimburilor rapide datorită ultrafiltrării mai mari a apei faţă de sodiu. Hipernatremia trebuie corectată lent prin dializă peritoneală cu limitarea folosirii soluţiilor hipertone şi instruirea bolnavilor în ceea ce priveşte aportul de apă şi sare.

d) hiponatremia – se datorează administrării excesive de apă liberă. Hipernatremia hipotonă poate apărea ca rezultat al hiperglicemiei în diabetul zaharat sau ca hiponatremie de depleţie (deshidratare hipotonă)

e) hiperkaliemia – apare la pacienţii hipercatabolici, dializaţi ineficient, la cei cu abateri de la dietă sau prin folosirea greşită a unei soluţii dializante. Se poate tratata cu ajutorul răşinilor schimbătoare de ioni.

f) hipokaliemia –apare când se fac schimburi repetate cu volume mari de lichid dializant şi se corectează prin creşterea aportului alimentar de potasiu.

g) acidoza metabolică moderată, mai rar alcaloza pot apărea drept consecinţă ale conţinutului inadecvat se sisteme tampon în dializant sau datorită pierderilor de substanţe alcaline respectiv acide.[1]

2. Tulburările metabolismului glucidic

a) hiperglicemia. Glucoza, agent osmotic al soluţiilor de DP, se absoarbe din cavitatea peritoneală în cantitate d e100-200 g/24 ore, furnizând aproximativ 20-30% din necesarul caloric zilnic al pacientului cu DPCA. Absorbţia glucozei poate determina creşteri glicemice de până la 160 mg/dl, la pacienţii fără diabet zaharat şi chiar 300-400 mg/dl la pacienţii cu diabet zaharat.

Consecinţele pe termen lung ale acestui fenomen sunt: hiperinsulinismul, agravarea anomaliilor metabolismului lipidic, scăderea apetitului, obezitatea, diabet zaharat de novo.

Prevenirea hiperglicemiei se poate face prin administrarea soluţiilor hiperosmolare cu polimeri de glucoză sau a soluţiilor cu aminoacizi.

b) obezitatea - este mai frecvent întâlnită la femei, la pacienţii cu diabet zaharat, la pacienţii high – transporter-i şi la cei obezi înainte de iniţierea DP. Motivele pentru care numai unii pacienţi acumulează ţesut adipos nu sunt clare, factorii genetici putând avea o contribuţie importantă.

c) tulburările metabolismului lipidic. La pacienţii cu DP se întâlneşte frecvent o dislipidemie complexă caracterizată prin următoarele anomalii:

- creşterea lipoproteinelor ce conţin apoB (lipoproteine bogate în trigliceride aterogene şi în colesterol), apo C-III (un puternic inhibitor al lipoproteinlipazei), apoE şi scăderea lipoproteinelor ce conţin apo-A(HDL);
- creşterea colesterolului total şi a LDL-colesterolului şi scăderea HDL-colesterolului;
- creşterea nivelului trigliceridelor şi a conţinutului în trigliceride al VLDL, IDL, şi LDL;
- creşterea lipoproteinei (a) foarte aterogenă;
- creşterea LDL oxidate;

Acest profil lipidic este oarecum diferit şi mai aterogen decât cel întâlnit la pacienţii hemodializaţi.

Medicaţia de elecţie o reprezintă inhibitorii HMG-CoA reductază. Sub tratament cu statine se monitorizează transaminazele şi creatinfosfokinaza (CPK).[7]

d) tulburările metabolismului protidic. Prin spălarea peritoneului se pierd zilnic 5-15 g de proteine şi aminoacizi. Astfel este necesară un aport proteic de 1,4 g/kg corp/zi pentru a evita malnutriţia. Factorii care concură la instalarea malnutriţiei protein calorice sunt:

- aport inadecvat indus de: dializă ineficientă, restricţie dietetică, disconfort abdominal, efectul absorbţiei glucozei, susceptibilitatea la infecţii.
- efectul bolii renale per se
- efectul procedurii de dializă, în sensul că se pierd 5-15 g/24h, pierderea de proteine putându-se dubla în caz de peritonite.[1]

B.C.U. "M. EMINESCU" IAŞI

**D. Complicaţii cardio-vasculare**

a) Hipotensiunea arterială poate apărea la pacienţii dializaţi peritoneal intermitent prin folosirea excesivă a soluţiilor hipertone şi poate fi corectată prin administrare de sare.[1]

b) Hipertensiunea arterială. Prevalenţa HTA la pacienţii cu DP creşte după câţiva ani de la iniţierea acestei terapii, posibil din cauza pierderii funcţiei renale reziduale şi a capacităţii de ultrafiltrare a peritoneului. Ca şi în hemodializă, în DP tratamentul se bazează în primul rând pe menţinerea în limite normale a volumului extracelular, prin ultrafiltrare şi restricţia aportului de apă şi sare, la care se adaugă la nevoie medicaţia antihipertensivă.

c) Edemul pulmonar acut poate rezulta din drenajul lichidian insuficient sau din creşterea presiunii venoase centrale sau a rezistenţei vasculare periferice după umplerea cavităţii peritoneale.

d) Sindromul malnutriţie - inflamaţie – ateroscleroză (MIA sindrom). La pacienţii cu BCR stadiul final trataţi prin DP, hemodializă sau la cei aflaţi în predializă se constată foarte frecvent un sindrom inflamator manifestat prin creşterea nivelului seric al unor proteine de fază acută precum proteina C reactivă (PCR), fibrinogenul, IL-1, IL-6, TNFα, şi scăderea altora, precum albumina, transferina şi prealbumina. Inflamaţia cronică se asociază adesea cu două complicaţii de temut: malnutriţia şi bolile cardiovasculare. Nu există în prezent recomandări clare pentru tratamentul acestei inflamaţii. Prezenţa unei infecţii impune antibioterapie. Comorbidităţi precum insuficienţa cardiacă sau cardiopatia ischemică, ce pot fi o cauză a inflamaţiei necesită tratamente specifice. Utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie se asociază cu scăderea PCR şi a TNF –α. Aspirina scade nivelul PCR şi IL-6 la pacienţii cu angină pectorală. Probabil inhibitorii COX2 pot reduce şi ei nivelul PCR. Folosirea unor soluţii de DP mai biocompatibile ar putea, de asemenea reduce sindromul inflamator sistemic.[7]

**E. Complicaţii neurologice**. Viteza de conducere nervoasă nu scade la pacienţii dializaţi peritoneal cu excepţia celor care sunt malnutriţi sau subdializaţi. Cauzele stărilor confuzionale la pacienţii dializaţi peritoneal sunt reprezentate de: dializă insuficientă, hipercalcemie sau hipoglicemie, anomalii electrolitice. Dementa asociată dializei este foarte rară la pacienţii dializaţi peritoneal, ca şi sindromul de dezechilibru osmotic.

# Transplantul renal

Transplantul renal reprezintă cea mai eficace, cea mai acceptată şi cea mai solicitată metodă de tratament a bolii cronice de rinichi stadiul terminal. Transplantarea renală actuală se bazează numai pe homografe. Grefele renale se prelevează de la două surse: de la cadavre şi de la donatori voluntari în viaţă.[1]

## *Imunobiologia transplantului renal*

Rejetarea grefei reprezintă problema majoră a acestui tratament. Atât rejetul cât şi acceptarea grefei depind de complexul major de histocompatibilitate (CMH). Genele umane CMH se află pe braţul scurt al cromozomului 6 şi codifică un polimorfism de molecule de pe suprafaţa celulară, aloantigene numite HLA. Se disting două clase HLA – clasa I şi clasa II – cu implicaţii diferite în patologia de transplant.

Antigenele HLA clasa I (HLA - A, -B, -C) se află pe toate suprafeţele celulare în concentraţii variabile. Recunoaşterea antigenelor (Ag) legate de Ag HLA clasa I este realizată de către limfocitele T CD8+ [citotoxice (Tc)].

Antigenele HLA clasa II (HLA – DR, -DP, -DQ) sunt distribuite doar pe celulele prezentatoare de antigen: monocite B, celule dendritice ale organelor limfoide şi celulele epiteliale timice. Recunoaşterea antigenelor legate de aceste molecule este realizată de limfocitele T CD4+ [helper(Th)] cu rol foarte important în iniţierea răspunsului imun. În rejet moleculele alogenice clasa I şi clasa II devin ţinte pentru răspunsul imun al organismului gazdă. Exprimarea acestor molecule poate fi indusă de citokine, mai ales de interferoni (IFN):

- IFN alfa şi beta –induc exprimarea moleculelor clasa I
- IFN gamma – induce exprimarea ambelor clase moleculare şi favorizează exprimarea Ag HLA clasa II pe celule pe care nu sunt exprimate în mod normal, acest fapt fiind cel mai bine exemplificat în infecţia cu citomegalvirus (CMV) foarte frecventă la pacienţii transplantaţi.

În afară de CMH există mai multe complexe minore de histocompatibilitate responsabile probabil, de rejetul care apare la transplantul efectuat între gemeni univitelini.

Recunoaşterea Ag de transplant de către limfocitele T ale organismului gazdă se numeşte recunoaştere alogenică sau alorecunoaştere. Există două căi distincte de alorecunoaştere:

- calea directă în care receptorii celulelor Tc CD8+recunosc direct moleculele CMH aflate pe celulele ţintă ale donatorului, generându-se un răspuns citotoxic primar, cu rol primordial în rejetul precoce al grefei.

- calea indirectă – în care receptorii limfocitelor ThCD4+ recunosc peptidele CMH ale donatorului numai după procesarea şi prezentarea lor de către celulele prezentatoare de Ag ale primitorului, această cale fiind implicată în apariţia rejetului cronic.

Recunoaşterea Ag de către celulele Th este urmată de transformarea conformaţională a complexului CD3 (complex peptidic ce produce activarea limfocitelor T) ce permite activarea unei cascade enzimatice intracelulare, care are ca final activarea *calcineurinei* – o fosfatază implicată în transcripţia genei interleukinei 2 (IL2). IL2 acţionează ca un autacoid legându-se de propriul receptor de pe suprafaţa Th completând activarea acestora. Ciclosporina A (CsA) şi tacrolimusul (FK 506) – imunosupresoare de bază din terapia posttransplant – inhibă activitatea calcineurinei cu blocarea activării limfocitelor Th şi oprirea răspunsului imun.

Limfocitele Th activate prin recunoaşterea Ag CMH prezentate de celulele prezentatoare de Ag secretă limfokine:

- IL2 – necesară pentru maturarea limfocitelor Tc
- IL4 – necesară pentru creşterea şi diferenţierea celulelor B în celule prezentatoare de Ag
- IFN gamma – induce exprimarea CMH clasa II pe diferite ţesuturi şi activează macrofagele.

Limfocitele Th atrag leucocitele la locul reacţiei imune şi cresc activitatea altor celule (natural killer - NK). Aceste evenimente imunologice sunt implicate în apariţia rejetului grefei sau acceptarea sa prin terapia imunosupresoare.[5]

***Selecţia pacienţilor***

Există câteva contraindicaţii pentru efectuarea transplantului renal:

- infecţii active
- boală imunologică activă ce poate evolua cu boală cronică de rinichi
- cancer metastatic
- incapacitatea de a urma o schema terapeutică din motive medicale sau fiziologice
- comorbidităţi pulmonare, cardiovasculare sau de altă natură, care conferă pacientului risc operator sau anestezic major
- psihoze, oligofrenie, alcoolism, abuz de droguri
- orice afecţiune ce reduce speranţa de viaţă

- tulburare majoră de coagulare

Infecţia cu virusul HIV era în trecut,. o contraindicaţie pentru transplantul renal, dar astăzi se practică cu succes transplantul renal la pacienţi fără infecţii oportuniste, cu replicare virală nedetectabilă şi CD4 > 200.[8]

### *Evaluarea pretransplant a primitorului*

Scopul evaluării potenţialului primitor de transplant renal constă în identificarea potenţialelor bariere, identificarea condiţiilor care ar atenua riscul chirurgical sau al imunosupresiei. Evaluarea pretransplant a pacienţilor cuprinde:

- anamneza completă şi examenul fizic
- hemogramă completă şi teste serologice uzuale
- timpul de protrombină şi timpul parţial de tromboplastină
- determinarea grupului sangvin ABO şi Rh
- titrul de AgHBs, AcHBs, Ac specifici hepatitei cu virus C, VDRL, HIV, virus herpes simplex şi CMV
- ex. ginecologic, prostată şi examen Papanicolau
- radiografie toracică
- EKG
- tipare tisulară (grup ABO, HLA –A,-B, DR; crossmatch) şi Ac citotoxici

Aspecte specifice legate de boala renală primară:

- Diabet zaharat – de preferat dublu transplant renal-pancreatic
- LES – pacienţii cu nefropatie lupică activă nu sunt candidaţi pentru transplant renal. Cei cu antecedente trombotice sunt testaţi pentru evidenţierea Ac anticoagulanţi şi anticardiolipină a căror prezenţă predispune la episoade trombotice posttransplant (sindrom antifosfolipidic).
- GSFS – deoarece recurenţa acesteia pe rinichiul transplantat este foarte mare, pacienţii trebuie informaţi asupra acestui risc.
- Sindromul Goodpasture – transplantul se practică atunci când pacientul este stabil clinic şi titrul Ac anti MBG este nedetectabil.
- Sindrom Alport – impune screening familial în cazul efectuării transplantului de la un donator înrudit.
- Amiloidoză – aceşti pacienţi au o rată de mortalitate mai mare decât media, datorită extinderii amiloidozei: cord, ficat, splină, tract gastrointestinal.
- Paraproteinemie – Dacă se identifică o gamapatie monoclonală se continuă evaluarea timp de 12 luni. În absenţa mielomului multiplu sau a macroglobulinemiei se poate efectua transplantul.

▸ Boală polichistică renală – uneori este necesară nefrectomia pentru a crea spaţiu grefei renale.

▸ Hiperoxaluria primară – de elecţie este transplantul hepato-renal

▸ Granulomatoza Wegener – are o recurenţă de cca. 70% ceea ce impune adăugarea ciclofosfamidei în terapie.

### *Evaluarea pretransplant a donatorului*

Potenţialii donatori sunt: - donator viu înrudit
- donator viu neînrudit
- donator cadavru

Investigarea donatorilor de grefă cuprinde:
- tipare tisulară
- aceleaşi teste ca pentru primitor la care se adaugă:
- examen sumar de urină
- serologie pentru treponema palidum
- urocultură
- test de sarcină
- urina /24 ore – proteinurie, creatinină – două determinări
- EKG de efort la cei peste 50 ani
- UIV
- evaluare psihiatrică
- angiografie renală

Criterii de excludere pentru donatorii vii.

- vârsta < 18 ani şi > 65 ani
- HTA (TA > 140/90 sau necesitatea medicaţiei)
- Diabet zaharat
- proteinurie> 250mg/24 ore
- istoric de litiază renală
- RFG scăzută (Cl Cr < 80 ml/min)
- hematurie microscopică
- anomalii urologice, afecţiuni organice semnificative
- obezitate:> 30% peste greutatea ideală
- istoric de tromboembolism pulmonar sau tromboze
- contraindicaţii psihiatrice.

Contraindicaţiile transplantului renal de la cadavru sunt:

a) absolute: - vârsta> 70 ani
- boală renală conică

- neoplazii
- HTA severă
- septicemie
- abuz de medicamente
- AgHBs pozitiv
- HIV pozitiv
- perforare intestinală
- timp de ischemie caldă prelungit

b) relative:- vârstă >60 ani şi< 6 ani
- HTA uşoară
- infecţii în tratament
- afecţiuni medicale (LES, Diabet)
- ischemie rece prelungită
- teste pozitive pentru hepatita C

### *Prelevarea şi prezervarea rinichiului*

Prelevarea rinichiului se face în bloc cu aorta şi vena cavă. Rinichiul se menţine acoperit cu gheaţă. Până în momentul trasplantului este prezervat într-o soluţie specială – clasic se foloseşte soluţia Collins. Este bogată în potasiu, hiperosmolară şi are o compoziţie asemănătoare cu cea a mediului intracelular, pentru a stabiliza membranele şi pentru a preveni hiperhidratarea intracelulară. [5] În cazul rinichiului recoltat de la cadavru se preferă perfuzia pulsatilă.[8] Timpul optim de prezervare este de 48-72 ore.[5]

### *Chirurgia transplantului*

Rinichiul transplantat se plasează în fosa iliacă dreaptă sau stângă. Vena şi artera renală sunt ambele conectate prin anastomoze termino-laterale. Se preferă rinichiul stâng deoarece are vena renală mai lungă. În mod uzual, vena grefată se conectează la vena iliacă externă iar artera grefată, la artera iliacă externă. Ureterul se implantează în vezică, iar mucoasa vezicală este împinsă spre ureter pentru a crea un tunel care să împiedice refluxul şi pierderile de urină. Limfaticele sunt ligaturate pentru a preveni formarea limfocelelor postoperatorii.[8]

### *Terapia imunosupresoare*

Medicaţia imunosupresoare deprimă nu numai răspunsul imunologic faţă de grefă, ci şi activitatea imunologică normală, scăzând posibilitatea de apărare a organismului gazdă.[5] Clasele de medicamente folosite sunt:

1.Inhibitori de calcineurină – Ciclosporina
- Tacrolimus
2.Inhibitori de rapamicină – Sirolimus
3. Antiproliferative – Azatioprină
- Micofenolat mofetil
- Acid micofenolic
4. Corticosteroizi – Prednison
5.Terapie cu anticorpi – Ser policlonal antilimfocitar
- anticorpi monoclonali- Muromonab (anti CD3)
- Daclizumab (anti CD25)
- Basiliximab (anti CD25)
- Alemtuzumab (anti CD52)[8]

"Standardul de aur" al terapiei imunosupresoare îl constituia combinaţia: Ciclosporina A (CsA) + Azatioprină (AZT) + Steroizi. Noile scheme terapeutice înlocuiesc CsA cu Tacrolimus şi Azatioprina cu Micofenolat mofetil.

*Ciclosporina* – obţinută din familia de fungi Tolypocladium inflatum.

Mecanism de acţiune

- la nivel intracelular se leagă de ciclofilină şi blochează,acţiunea calcineurinei – enzimă ce activează NFAT (nuclear factor of activated T cells), care la rândul său activează transcripţia genelor numeroaselor citokine, în special IL2.
- inhibă proliferarea limfocitelor Th (helper)[3]
- inhibă exprimarea Ag CMH clasa II indusă de IFN gama
- inhibă eliberarea de IFN gama din celulele T activate.

Formă de prezentare:

• soluţie orală 100 mg/ml
• capsule de 25, 50, 100 mg
• microemulsie
• fiole cu 50 mg/ml

Mod de administrare: i.v. preoperator cu 1-2 zile, în timpul intervenţiei chirurgicale şi câteva zile postoperator. Doza de întreţinere este de 3-7 mg/Kg/zi în două prize.

Monitorizarea tratamentului: se urmăreşte menţinerea unui nivel sangvin de 150-250 mg/ml în primele 6 luni şi apoi 100 mg/ml pe termen lung.

Reacţii adverse:

a) Nefrotoxicitatea

- se realizează prin: - efect vasoconstrictor la nivelul arteriolei aferente

- toxic direct la nivelul tubului contort proximal

- poate fi: - imediată – duce la nefuncţionalitatea primară a grefei

- acută (sindrom hemolitic uremic like) – în primele săptămâni post transplant şi este foarte greu de diferenţiat de rejetul acut

- cronică – se diagnostichează numai histologic.

b) hepatotoxicitatea – duce la alterarea reversibilă a probelor hepatice.

c) neoplazii – frecvenţă crescută a limfoamelor

d) reacţii cutanate – hirsutism, hiperkeratoză, chiste sebacee

e) reacţii gastro-intestinale – greaţă, vărsături

f) efecte metabolice - hiperkaliemie, hiperuricemie, hiperglicemie, hipomagneziemie

g) efecte neurologice – tremor, convulsii, parestezii, depresie

h) cardiovascular – HTA, tromboze arteriale şi venoase

i) stomatologic – hipertrofie gingivală

j) hematologic – anemie hemolitică autoimună (AHAI)

*Tacrolimus* (FK506, Prograf) - antibiotic macrolid derivat din Streptomyces tsuckubaensis

Mecanism de acţiune – se leagă de o imunofilină (FK binding protein) complexul format inhibând activarea calcineurinei rezultatul fiind inhibarea transcripţiei genei IL2.

- inhibă producţia de IL2, IL3, IFN gama de către limfocitele T activate.
- nu afectează limfocitele Ts
- inhibă eliberarea de mediatori ai inflamaţiei din mastocite şi bazofile.[5]

Formă de administrare: capsule de 0,5; 1 mg

Mod de administrare: - i.v. sau p.o.

- se foloseşte în locul ciclosporinei în doză de 0,075 -0,1 mg/kg/zi i.v., apoi 0,15-0,1 mg/kg/zi.

Monitorizare – nivelul seric iniţial este de 15-20 ng/ml.

Reacţii adverse – ca şi CsA, dar nefrotoxicitatea este mai redusă, iar HTA, hiperuricemia, hipertricoza şi hipertrofia gingivală nu se produc.

*Azathioprina* – face parte din thiopurine şi este metabolizată hepatic în 6 mercaptopurină.

Mecanism de acţiune:

- inhibă sinteza de ADN şi ARN prin împiedicarea sintezei acizilor adenilic şi guanilic din acid inozinic;

- supresează sinteza de purine prin activarea unei bucle de feedback negativ;

- blochează sinteza de IL2;[5]

Mod de prezentare – comprimate de 25, 50 mg.

Mod de administrare: p.o – în doze de 1-2,5 mg/kg/zi.

Reacţii adverse:

• toxicitate digestivă – greaţă, vărsături, ulceraţii bucale, dureri abdominale, diaree.

• toxicitate hematologică –neutropenie, trombocitopenii, anemie [3]

• disfuncţie hepatică, rar pancreatită

• alopecie

• colestază

*Mycofenolat mofetil* – are drept componentă activă acidul micofenolic, micofenolatul fiind un ester al acestui acid.

Mecanism de acţiune:

- blochează proliferarea limfocitelor T şi B
- inhibă formarea de anticorpi
- inhibă generarea limfocitelor Tc
- creşte durata de supravieţuire a grefelor renale la o doză de 40 mg/kg/zi
- împiedică proliferarea musculaturii netede, cu rol important în prevenirea rejetului cronic.

Formă de prezentare: comprimate de 250 mg.

Mod de administrare – în doză de 2g/zi. Nu este necesară dozarea nivelului seric.[5]

Reacţii adverse: diaree, esofagite, gastrite, infecţii (CMV), anemie, leucopenie, tulburări metabolice (hipercolesterolemie, hiperglicemie), tulburări urinare (disurie, polakiurie, hematurie)

*Steroizii*

Mecanism de acţiune – inhibă diferenţierea şi funcţiile macrofagelor, blochează expresia genelor unor citokine (IL-1, IL-6, TNFα), prostaglandine şi leucotriene inflamatorii;

- inhibă adeziunea neutrofilelor la endoteliul vascular;

- inhibă acumularea eozinofilelor ţi mastocitelor în focarele alergice;

- inhibă numeroase funcţii ale celulelor endoteliale, expresia moleculelor de adeziune (ELAM-1, ICAM-1), secreţia unor factori ai complementului (C3 şi factorul B), a IL-1 şi a ciclooxigenazei -2;

- inhibă funcţiile fibroblastelor: proliferarea, sinteza de colagen, IL-1, TNFα, metaloproteinaze şi metaboliţi ai acidului arahidonic;

- blochează numeroase procese implicate în activarea limfocitelor T, ca urmare glucocorticoizii inhibă generarea, proliferarea şi funcţiile limfocitelor T helper, supresor şi citotoxice;

- inhibă proliferarea limfocitelor B şi, mai ales, a producţiei de anticorpi, ca urmare a inhibării activităţii limfocitelor T helper şi a citokinelor (IL-1, IL-6 şi IFN gama).

Clasificarea agenţilor glucocorticoizi

a) cu durată scurtă de acţiune

- Cortizon -25 mg
- Hidrocortizon – 20 mg

b) cu durată medie de acţiune

- Prednison - 5 mg
- Prednisolon – 5 mg
- Metilprednisolon – 4 mg

c) cu durată lungă de acţiune

- Dexametazonă 0,75 mg
- Betametazonă – 0,6 mg[3]

Mod de administrare:

- în două prize sau una mai ales dimineaţa
- se aplică diferite scheme de administrare:
- i.v. sau oral în puls terapie 3-5 zile din ziua 0 postoperator
- scăderea treptată a dozelor cu 2,5-5 mg/săpt.
- tratament de întreţinere zilnic.[5]

Efecte adverse:

▸ Osteoporoza – poate apărea la 3-6 luni de la tratament prin reducerea absorbţiei intestinale de calciu şi creşterea excreţiei sale urinare.

▸ Sindrom cushingoid – manifestări cutanate, diabet, hipercatabolism protidic, tulburări hidroelectrolitice, HTA, osteoporoză, tulburări psihice.

▸ Hiperglicemie apare în special la obezi sau la pacienţi cu antecedente familiale de intoleranţă la glucoză. Diabetul cortizonic este, de obicei, reversibil după întreruperea tratamentului cortizonic.

▸ Retenţia hidro-salină este cauzată de efectul mineralocorticoid şi se manifestă prin creştere în greutate, edeme, HTA şi decompensare cardiacă.

▸ Hipokaliemia cauzată tot de efectul mineralocorticoid se manifestă prin astenie, parestezii, crampe musculare, constipaţie.

▸ Hipercatabolismul protidic duce la amiotrofii şi scăderea forţei musculare.

▸ Hiperlipidemia este cauzată de stimularea lipolizei şi se manifestă prin hipercolesterolemie şi hipertrigliceridemie.

▸ Tulburări cutanate: hirsutism, acnee, căderea părului, atrofie cutanată, eritroză, vergeturi, întârzierea cicatrizării.

▸ Tulburări oculare: - glaucom mai frecvent la diabetici, miopie;

- cataractă posterioară subcapsulară apare în cazul unor tratament prelungite pete 2 ani;

▸ Tulburări de somn, tulburări psihice (tendinţă maniaco-depresivă) sunt rare.

▸ Inhibarea axului corticotrop determină riscul unei insuficienţe corticosuprarenale acute după întreruperea tratamentului.

▸ Osteonecroză aseptică de cap femural.

▸ Diverticulita survine la pacienţii peste 50 ani.[3]

*Rapamicina* (Sirolimus) – antibiotic macrolid izolat din Streptomyces hydroscopicus.[5]

Mecanism de acţiune:- se leagă de FK binding – protein, formând un complex, inhibă ciclul celular şi co - stimularea CD28 mediată, blochează o proteină denumită "factorul ţintă al rapamicinei la mamifere (mTOR) " reducând astfel numărul celulelor T activate.

Mod de prezentare:

- soluţie orală 1 mg/ml
- tablete de 1 mg, 2 mg.

*Anticorpii monoclonali* - au o mare selectivitate şi uniformitate.

Muromonab (OKT3) – anti CD3 – un anticorp monoclonal care se administrează în terapia de inducţie şi în tratamentul rejetului acut.

Doza de administrare – 5 mg/kgcorp/zi i.v. 10-14 zile.[5]

Efecte secundare: - meningită aseptică, dezordini limfoproliferative, imunosupresie profundă. Alţi anticorpi monoclonali folosiţi: Daclizumab, Basiliximab – folosiţi pentru terapia de inducţie şi prevenţia rejetului acut. [8]

## Supravegherea posttransplant

1. Monitorizare postoperatorie imediată:
- funcţie cardio-respiratorie – TA, AV, frecvenţă respiratorie
- stare de hidratare prin măsurarea PVC
- funcţia grefei – monitorizarea diurezei şi ecografie Doppler pentru aprecierea fluxului sanguin renal

- paraclinic la 6 ore în primele 24 ore: hemoglobină, electroliţi serici şi urinari, glicemie.

2. Monitorizare în primele zile posttransplant: se urmăresc aceeaşi parametri dar cu o frecvenţă mai redusă (2-3 ori pe zi).

3. Monitorizare pe termen lung:

- dozare nivel seric CsA, FK506,; uree, creatinină, glicemie, colesterol, GOT, GPT, hemogramă, proteinurie, uroculturi, calcemie, acid uric seric, greutate corporală.

- în prima lună – supraveghere zilnică intraspitalicească
- în primele 3 luni – 3 examene săptămânal
- lunile 3-6 - un examen săptămânal
- < 12 luni – un examen săptămânal
- în primul an posttransplant – un examen lunar
- în continuare un examen la 2-3 luni

Imagistic – ecografie –dimensiuni, aspect parenchim, căi urinare, ghid în caz de puncţie biopsie renală.

- ecografie Doppler – circulaţie arterială şi venoasă a grefei - foarte utilă pentru evaluarea grefei cu nefuncţionalitate primară.
- radiologic: - UIV – se foloseşte rar pentru evidenţierea unui obstacol
- cistografie – diagnosticul fistulei urinare sau refluxului vezico-ureteral
- angiografia grefei – în cazul suspiciunii de stenoză de arteră renală.
- tomografie computerizată – evaluarea colecţiilor perinefretice.[5]

### *Complicațiile posttransplant*

A. Complicaţii renale

a) Disfuncţie primară grefă – întârzierea funcţionării grefei (delayed graft function) – cu necesitatea efectuării hemodializei în primele 7 zile posttransplant.[8]

Cauze:

1. mecanice

- urinare – obstrucţie prin cheaguri de sânge, stenoză ureterală, fistulă urinară, limfocel

- vasculare – tromboză, stenoză, embolie arteră renală, defect de sutură vasculară, tromboză venă renală

2. non mecanice

- hipoperfuzie renală prin şoc toxico-septic sau insuficienţă cardiacă;
- nefropatie tubulointerstiţială acută

- rejet hiperacut
- toxicitate medicamentoasă
- recurenţa bolii de bază.

b) Disfuncţie precoce a grefei –se referă la primele 3 luni posttransplant.

Cauze:

1. mecanice - obstrucţie prin cheag, fistule urinare, stenoze ureterale, tromboze de vase renale, limfocel.

2. non mecanice – hipovolemie, nefropatie tubulointerstiţială acută.

c) Rejetul

1.Rejetul hiperacut – distrucţia rapidă şi ireversibilă a grefei (minute, ore, postanastomoză) cu cianozarea grefei şi chiar ruptura ei. Mecanismul este umoral – preexistenţă de anticorpi preformaţi care se leagă de endoteliul vascular cu distrugerea acestuia prin activare a complementului şi intervenţia limfocitelor, monocitelor şi neutrofilelor.

2. Rejetul acut accelerat - apare în 1-4 zile postoperator. Mecanismul probabil constă în existenţa în organismul gazdă a unor limfocite T şi B presensibilizate la Ag donatorului, care sunt capabile să dezvolte rapid un răspuns combinat umoral şi celular antigrefă.

3. Rejetul acut – apare în primele 3 luni posttransplant.

Mecanism - răspuns imun umoral şi celular al organismului gazdă fată de grefă.

Diagnostic:

- ecografie – creşte dimensiunea grefei
- Doppler –reducerea fluxului sangvin renal
- biopsie – de certitudine - infiltrat interstiţial difuz sau local cu limfocite, monocite, macrofage
- obstrucţii vasculare prin agregate trombocitare
- edem şi infiltrat perivascular cu mononucleare
- proliferare intimală, vacuolizare subendotelială cu sau fără necroză fibrinoidă.

Diagnosticul diferenţial se face cu:

- necroza tubulară acută
- toxicitatea ciclosporinei (CsA)
- pielonefrita acută

4. Rejetul cronic – pierdere lentă, progresivă şi ireversibilă a funcţiei renale la > 6 luni de la transplant.

Cauze – imunosupresie suboptimală

- infecţie cu CMV, toxicitate CsA – factori predispozanţi

Histologic – lobulizarea mezangiului, reducerea volumului glomerular prin ischemie, îngroşarea MBG, obstrucţie vasculară prin proliferare intimală, necroza mediei cu depunere de fibrină, atrofii tubulare, fibroză interstiţială.

d) Pierderea grefei:

- în primele 6 luni se datorează - rejetului
- decesul pacientului cu grefă funcţională
- după un an posttransplant – rejet cronic
- după 5 ani posttransplant – decesul pacientului cu grefă funcţională, rejet cronic, toxicitate CsA [5]

e) recurenţa bolii primare - posibilă dar relativ rară.

Glomeruloscleroza focală şi segmentară (GSFS), glomerulonefrita membranoproliferativă tip I pot avea recurenţă în proporţie de 20-60%.

Nefropatia cu IgA, glomerulonefrita membranoproliferativă tip II, şi diabetul tip I pot avea recurenţă în proporţie de 50-100%. LES de asemenea poate produce nefropatie lupică pe grefă. Boala polichistică renală autozomal dominantă nu are recurenţă pe grefă.[8]

B. Complicaţii cardiovasculare

a) HTA – apare la 50-80 % din pacienţii transplantaţi

- factori de risc - întârzierea funcţionării grefei
- rejet acut sau cronic
- nefropatie indusă de CsA
- recurenţa bolii primare pe grefă
- tratamentul cu CsA
- prezenţa rinichilor nativi [5]

b) Hiperlipidemia –se produce la 50% dintre transplantaţi şi reprezintă un factor de risc cardiovascular modificabil. După transplant se produc frecvent următoarele modificări:

- hipertrigliceridemie
- creştere LDL şi HDL, lipoproteine [8]

C. Complicaţii infecţioase – favorizate de starea de imunodepresie a pacienţilor.

Se produc infecţii cu localizare:

- respiratorie – bronşită acută; pneumonii cu Pneumocystis carinii, Nocardia, CMV, Aspergillus fumigatus; TBC pulmonar.
- urinare – cauze principale de septicemie –în primele 3 luni posttransplant

- SNC – cu germenii: Listeria monocytogenes (meningită, meningoencefalită, abcese cerebrale), Cryptococcus neoformans, aspergiloză.

- digestivă – stomatite, esofagite, enterocolite, colită pseudomembranoasă.

- septicemie – cu poartă de intrare: urinară, plagă chirurgicală, pulmonară.

Infecţiile virale ocupă un rol important datorită riscului de pierdere a grefei. Virusurile implicate frecvent sunt: CMV, Epstein-Barr, varicelo-zosterian, herpes simplex. Infecţia cu CMV este frecventă şi se manifestă clinic prin: febră, dispnee severă, splenomegalie, leucopenie, trombocitopenie.

Diagnosticul se formulează prin evidenţierea virusului în spută şi urină. Tratament - Ganciclovir – 5 mg/kgcorp/zi sau Valganciclovir 450 mg în 2 prize.

D. Neoplazii

Neoplaziile (digestive, pulmonare, genitale, sarcom Kaposi) apar mai frecvent la pacienţii cu transplant renal decât la cei fără transplant. Dintre neoplaziile cutanate cel mai frecvent apare carcinomul scuamos iar dintre limfoame cel mai frecvent este limfomul nonHodgkinian cu celule mari.

E. Complicaţii gastrointestinale:

- esofagită infecţioasă cu Candida, CMV

- ulcer peptic – datorat cortizonului, CsA

- tulburări de motilitate intestinală – sindrom de "furt vascular" la nivelul grefei

- colită ischemică – la cei cu ateroscleroză avansată.

F. Complicaţii hematologice:

- mielodepresie – datorate azatioprinei, CMV

- policitemie – secreţie inadecvată de eritropoietină de către grefă.

## *Bibliografie*


1. **Nicolae Ursea**. *Manual de Nefrologie*, Editura Fundaţia Romana a Rinichiului, 2001: 1305-1411.
2. Alex M. Davison, J.Stewart Cameron, Jean-Pierre Grunfeld, David N.S. Kerr, Eberhard Ritz, Christophor G. Winearls. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology* – second edition – vol 3, Oxford University Press, 1998: 2025-2028
3. **Adrian Covic, Maria Covic, Liviu Segall, Paul Gusbeth–Tatomir** – *Manual de Nefrologie*, Editura Polirom, 2007: 300-428.
4. **Nicolae Ursea.** *Tratat de Nefrologie*, Ediţia a II a, Editura Fundaţia Romana a Rinichiului, 2006: 3898-4015
5. **Alexandru Ciocâlteu**. *Tratat de Nefrologie*, Editura Naţional, 2006: 64-682.
6. **Nicolae Ursea, Gabriel Mircescu**. *Ghid practic de dializă*, Editura Fundaţia Romana a Rinichiului, 2003: 24-80.

7. **Liviu Segall, Laura Florea, Adrian Covic.** *Dializa peritoneală*, Editura Polirom, 2006: 46-192
8. **Schrier, Robert W.** *Manual of nephrology*, seventh edition, Ed Lippicott Williams&Wilkins, 2009: 194-219
9. **Nicolae Ursea**. *Rinichiul artificial*, Editura Fundaţia Romana a Rinichiului, 1997: 23-505.
10. **L. Gherasim** *Medicină Internă. Bolile aparatului renal,* Editura Medicală, 2003: 633-715